

527 388

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/033437 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 267/20,
A61K 31/536, A61P 9/00, C07D 413/06, C07F 7/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009666

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. August 2003 (30.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 42 488.8 13. September 2002 (13.09.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIRTH-DIETRICH,
Claudia [DE/DE]; Stockmannsmühle 127, 42115 Wup-
pertal (DE). DUMAS, Jacques [FR/US]; 98 Farmview
Road, Bethany, CT 06524 (US). WOLTERING, Elisa-
beth [DE/DE]; Kleine Klotzbahn 21, 42105 Wuppertal
(DE). STELTE-LUDWIG, Beatrix [DE/DE]; Görtzheide
10F, 42489 Wülfrath (DE). ZUBOV, Dmitry [RU/DE];
Kippdorfstrasse 78, 42857 Remscheid (DE). BRANDS,
Michael [DE/US]; 35 Deer Pond Trail, Hamden, CT
06518 (US). ELLINGHAUS, Peter [DE/DE]; Aus-
blick 100, 42113 Wuppertal (DE). HEIMBACH, Dirk
[DE/DE]; An der Kaiserburg 13, 40629 Düsseldorf (DE).
KÖBBERLING, Johannes [DE/DE]; Herzogstrasse 12,
41516 Grevenborich (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz
[DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE). ZAISS,
Siegfried [DE/DE]; Farnweg 3, 42113 Wuppertal (DE).
ZUMPE, Franz [DE/DE]; Hansastr. 20, 42109 Wuppertal
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
51368 Leverkusen (DE).

(54) Title: DIBENZOXAZEPINE

(54) Bezeichnung: DIBENZOXAZEPINE

(57) Abstract: The invention relates to compounds, a method for the production thereof, pharmaceutical compositions containing said compounds and to the utilization thereof in the treatment and/or prophylaxis of diseases in human beings or animals, especially cardiovascular diseases, for example, arteriosclerosis.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassende phar-
mazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen
oder Tieren, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, z. B. von Atherosklerose.

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, BG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, BG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.



WO 2004/033437 A1

Dibenzoxazepine

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, Verfahren zur ihrer Herstellung,
5 sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei
der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren,
insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, z. B. von Atherosklerose.

Dibenzoxazepine sind in WO 00/48603 als $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ und/oder $\alpha_v\beta_6$ Integrin
10 Rezeptor Antagonisten unter anderem zur Behandlung von Atherosklerose beschrie-
ben. WO 99/11626 beschreibt Dibenzoxazepine als Fibrinogen und/oder Vitronectin
Rezeptor Antagonisten unter anderem zu Behandlung von Atherosklerose.

EP-A 419 861 beschreibt die Verwendung von Dibenzoxazepine zur Behandlung
15 und/oder Prophylaxe von AIDS.

US 4,728,735 beansprucht Dibenzothiazepine zur Behandlung von Herz-Kreislauf-
Erkrankungen.

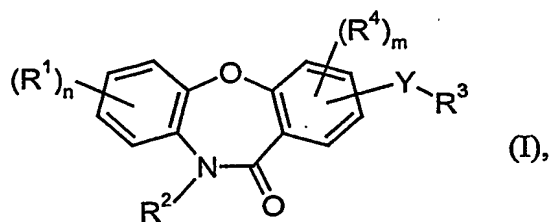
20 Dibenzoxazepinone gegen Magengeschwüre werden beschrieben in *CAPLUS* 1982,
423831 (JP-A-57002278) und *CAPLUS* 1984, 191915 (JP-A-58225073).

Die entzündliche Komponente in der Pathophysiologie der Atherosklerose ist heute
allgemein anerkannt. Diese entzündlichen Gefäßveränderungen sind unter anderem
25 durch die Einwanderung von Monozyten und die vermehrte Ausschüttung von proin-
flammatorischen Cytokinen gekennzeichnet. Besonders die Entstehung von Schaum-
zellen aus den eingewanderten Monozyten und der veränderte Stoffwechsel dieser
Schaumzellen nimmt eine zentrale Rolle hinsichtlich der Plaqueentwicklung und
-stabilität ein. Es konnte gezeigt werden, dass Makrophagen ihre Genexpression
30 unter Lipidbeladung stark verändern. Dabei ist die erhöhte Expression der Amino-
peptidase N besonders prominent.

Aminopeptidase-N ist ein transmembranäres Ektoenzym (EC 3.4.11.12), das mit dem CD13-Antigen identisch ist. Aminopeptidase-N katalysiert die N-terminale Abspaltung von Aminosäuren, wobei neutrale Aminosäure-Reste bevorzugt werden. In synaptischen Membranen inaktiviert Aminopeptidase N so Neuropeptid-Hormone wie Endorphine und Enkephaline. Weitere Substrate sind unter anderem Kinine, chemotaktische Peptide (MCP-1) und Bestandteile der extrazellulären Matrix. Viele Publikationen deuten darauf hin, dass Aminopeptidase-N an der Vaskularisierung und Ausbreitung von Tumoren beteiligt ist. Membran-Proteasen können ihre biologische Wirkung nicht nur über die Spaltung von Proteinen, sondern auch über Signaltransduktionsvorgänge entfalten. Für Aminopeptidase-N konnte eine Kopplung an die Signaltransduktion in Monozyten nachgewiesen werden (Santos et al., Cellular Immunology 2000, 201, 22-32).

Die starke Expression der Aminopeptidase N unter Bedingungen, welche der Schaumzellbildung ähneln, sowie die Beteiligung der Aminopeptidase N an Entzündungsvorgängen von Lymphozyten und Monozyten deuten darauf hin, dass die Hemmung der Aminopeptidase N zu protektiven Effekten an der Gefäßwand führt, sowie Plaqueentwicklung und Plaquestabilität positiv beeinflusst.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der Formel



worin

Y eine C₁-C₆-Alkylenkette bedeutet, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält, in der gegebenenfalls ein oder

mehrere Kohlenstoffatome Oxo substituiert sind und in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, wobei sich zwischen dem Heteroatom in Y und R³ mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss und wobei sich zwischen zwei Heteroatomen in Y mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

R¹ Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

wobei Alkoxycarbonyl und Alkylaminocarbonyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkoxy, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Heterocyclyl und Trimethylsilyl,

n eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 oder 3 die Reste R¹ gleich oder verschieden sein können,

R² Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluor-

methyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

5 R^3 Hydroxy oder Amino bedeutet,

R^4 Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

10

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei m gleich 2 die Reste R^4 gleich oder verschieden sein können,

15 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft daher die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

30 Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumar-
10 säure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammonium-
15 salze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

20 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl und
30 Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3

Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

5 Alkylen steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylenrest, der gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält, in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome Oxo substituiert sind und in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt Methylen, Ethylen, Propylen, Propan-1,2-diyl, Propan-
10 2,2-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-2,4-diyl, Pentan-2,4-diyl, 2-Methyl-pentan-2,4-diyl, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, 1-Oxa-propan-1,2-diyl, 3-Oxa-butan-2,4-diyl, 3-Thia-butan-2,4-diyl, -O-CH₂C(=O)- und -O-CH₂-CH₂C(=O)-.

15 Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl-
20 amino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

25 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-
30 methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propyl-

aminocarbonyl, *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.

5 Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

10 Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl sind genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

15 Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Aryl sind genannt Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

20 Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

25 Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-30 3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

Heterocyclylcarbonyl steht für einen Heterocyclyl-Rest, der über eine Carbonylgruppe gebunden ist, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl, Pyrrolidin-2-ylcarbonyl, Pyrrolidin-3-ylcarbonyl, Pyrrolinylcarbonyl, Piperidinylcarbonyl, Morpholinylcarbonyl, Perhydroazepinylcarbonyl.

5

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Fluor und Chlor.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

10

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel (I),

15

worin

Y eine C₁-C₆-Alkylenkette bedeutet, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält, in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome Oxo substituiert sind und in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, wobei sich zwischen dem Heteroatom in Y und R³ mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss und wobei sich zwischen zwei Heteroatomen in Y mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

20

25

R¹ Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

30

n eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 oder 3 die Reste R^1 gleich oder verschieden sein können,

5 R^2 Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

20 R^3 Hydroxy oder Amino bedeutet,

R^4 Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

25 und

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

30 wobei bei m gleich 2 die Reste R^4 gleich oder verschieden sein können.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel (I),

worin

5

Y -O-CH₂C(=O)- oder -O-(CH₂)₂C(=O)- bedeutet,

wobei Y über den Sauerstoff an den Dibenzoxazepin-Ring gebunden ist,

10 R¹ Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

wobei Alkoxycarbonyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Alkoxy, Aryl, Cycloalkyl und Trimethylsilyl,

15

n eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 die Reste R¹ gleich oder verschieden sein können,

20

R² Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aryl und Heteroaryl,

25

wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

30

R^3 Hydroxy bedeutet,

und

m eine Zahl 0 bedeutet.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel (I),

worin

Y $-O-CH_2C(=O)-$ bedeutet,

wobei Y über den Sauerstoff an den Dibenzoxazepin-Ring gebunden ist,

R^1 Halogen, Amino, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 die Reste R^1 gleich oder verschieden sein können,

R^2 Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aryl und Heteroaryl,

wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt

werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

5 R^3 Hydroxy bedeutet,

und

m eine Zahl 0 bedeutet.

10

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel (I),

worin

15

Y $-O-CH_2C(=O)-$ bedeutet,

wobei Y über den Sauerstoff in der ortho-Position zur Amidfunktion des Dibenzoxazepin-Rings gebunden ist,

20

R^1 Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl bedeutet,

wobei Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl substituiert sein können mit 0 oder 1 Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Methoxy, Phenyl, Cyclopentyl und Trimethylsilyl,

25

n eine Zahl 1 bedeutet,

30 R^2 Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert ist mit 1 Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, tert-Butyloxy, tert-Butyloxycarbonyl und 2,2-Dimethylprop-1-yloxycarbonyl,

5 R^3 Hydroxy bedeutet,

und

m eine Zahl 0 bedeutet.

10

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), worin

Y $-O-CH_2C(=O)-$ bedeutet, wobei Y über den Sauerstoff an den Dibenzoxazepin-Ring gebunden ist,

15

R^3 Hydroxy bedeutet,
und R^1 , R^2 , R^4 , m und n wie oben definiert sind.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), worin

20

Y $-O-CH_2C(=O)-$ bedeutet, wobei Y über den Sauerstoff in der ortho-Position zur Amidfunktion des Dibenzoxazepin-Rings gebunden ist,

R^3 Hydroxy bedeutet,
und R^1 , R^2 , R^4 , m und n wie oben definiert sind.

25

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), worin

R^1 Alkoxycarbonyl bedeutet,
und R^2 bis R^4 , Y, m und n wie oben definiert sind.

30

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), worin

R^1 Trifluormethyl, Cyano, Carboxyl oder Methoxycarbonyl bedeutet,
und R^2 bis R^4 , Y, m und n wie oben definiert sind.

5 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der
Formel (I), worin

R^1 Trifluormethyl oder Cyano bedeutet,
und R^2 bis R^4 , Y, m und n wie oben definiert sind.

10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der
Formel (I), worin

n eine Zahl 1 bedeutet,
und R^1 bis R^4 , Y und m wie oben definiert sind.

15 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der
Formel (I), worin

R^2 Alkyl bedeutet,
wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 Substituenten, wobei der Substituent
ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Carboxyl und Alkoxy-
carbonyl,
20 und R^1 , R^3 , R^4 , Y, m und n wie oben definiert sind.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der
Formel (I), worin

R^2 tert-Butyloxycarbonylmethyl bedeutet,
25 und R^1 , R^3 , R^4 , Y, m und n wie oben definiert sind.

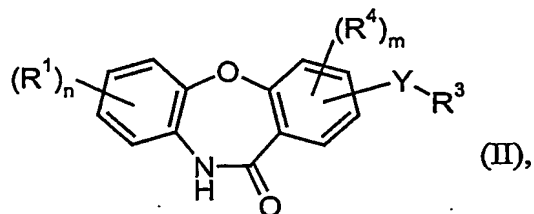
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der
Formel (I), worin

m eine Zahl 0 bedeutet, d. h., dass kein Substituent R^4 vorhanden ist,
30 und R^1 bis R^3 , Y und n wie oben definiert sind.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass

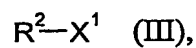
[A] Verbindungen der Formel

5



worin R^1 , R^3 , R^4 , Y, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Verbindungen der Formel

10



worin R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

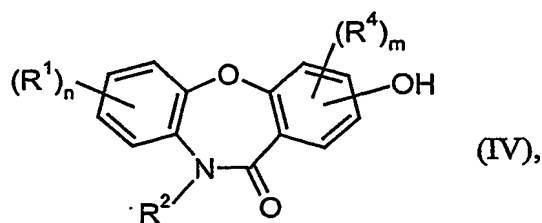
15 X^1 Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, bedeutet,

umgesetzt werden

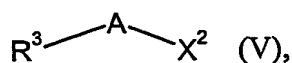
oder

20

[B] Verbindungen der Formel



worin R^1 , R^2 , R^4 , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Verbindungen der Formel

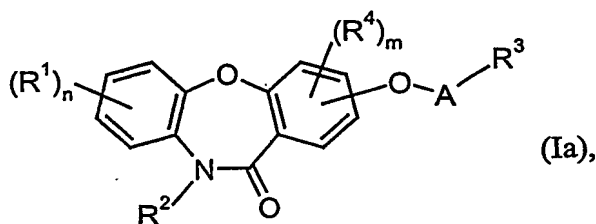


worin R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

X^2 Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, bedeutet, und

A die um ein Schweratom verkürzte C_1 - C_6 -Alkylenkette von Y bedeutet, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält, in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome Oxo substituiert sind und in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, wobei sich zwischen dem Heteroatom in A und R^3 mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss und wobei sich zwischen zwei Heteroatomen in A mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

zu Verbindungen der Formel



worin R^1 bis R^4 , A , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (Ia) sind Verbindungen der Formel (I), in denen Y gleich $-O-A-$ bedeutet.

Die Umsetzung nach Verfahren [A] und Verfahren [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

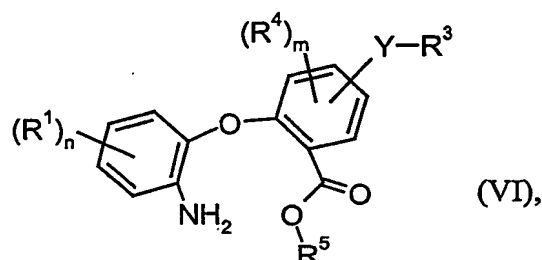
Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, gegebenenfalls in wässriger Lösung, bevorzugt ist Kaliumcarbonat.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Dimethylformamid, oder Gemischen von Lösungsmitteln, bevorzugt ist Dimethylformamid oder Dioxan.

Die Reste R^1 , R^2 und R^3 der Verbindungen der Formel (I) können gegebenenfalls Schutzgruppen enthalten, die nach der Umsetzung durch eine Entschützungsreaktion abgespalten werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie.

Die Verbindungen der Formeln (III) und (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



5

worin R^1 , R^3 , R^4 , Y, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und R^5 Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, bedeutet, mit sauren organischen Katalysatoren umgesetzt werden.

10

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

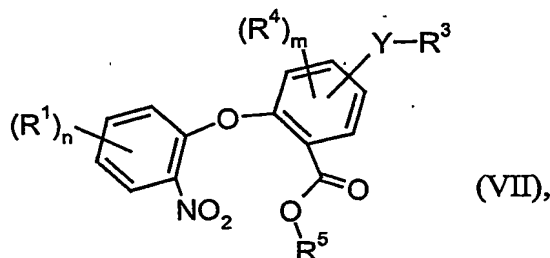
15

Saure organische Katalysatoren sind beispielsweise para-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure oder Champhersulfonsäure, bevorzugt ist p-Toluolsulfonsäure.

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol oder Erdölfraktionen, bevorzugt ist Xylol oder Toluol.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



5

worin R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , Y, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit einem Reduktionsmittel umgesetzt werden.

10

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

15

Reduktionsmittel sind beispielsweise Palladium auf Kohle in einer Wasserstoffatmosphäre, Palladium auf Kohle in Gegenwart von Ammoniumformiat, Eisen in konzentrierter Essigsäure, Eisen/Eisen(III)chlorid, Zinn(II)-chlorid oder Zinn in Salzsäure, bevorzugt ist Zinn(II)-chlorid.

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Gemische von Alkoholen mit Wasser, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril, Essigsäureethylester oder Pyridin.

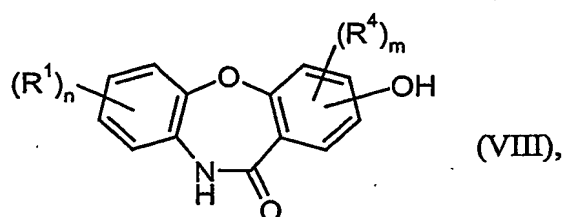
25

Bevorzugt sind im Falle von Palladium auf Kohle Ethanol, Methanol, iso-Propanol, Tetrahydrofuran oder ein Gemisch aus Essigsäureethylester und Ethanol, im Falle

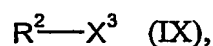
von Eisen/Eisen(III)chlorid ein Gemisch aus Wasser und Ethanol und im Falle von Zinn(II)-chlorid Dimethylformamid, Dioxan oder Methanol.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R^1 , R^4 , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Verbindungen der Formel

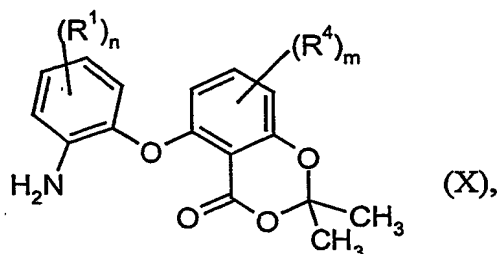


worin R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist, und X^3 Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, bedeutet, mit einem Äquivalent der Verbindungen der Formel (IX) umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt nach den für Verfahren [A] und [B] beschriebenen Reaktionsbedingungen.

Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



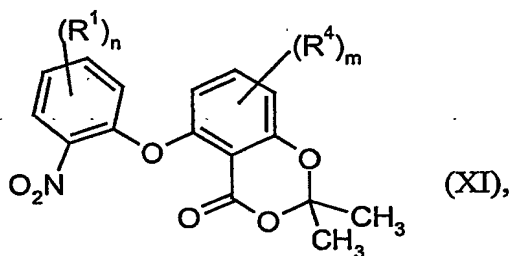
5

worin R^1 , R^4 , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit schwachen Säuren umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt nach den für Verbindungen der Formel (II) beschriebenen Reaktionsbedingungen.

10

Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



15

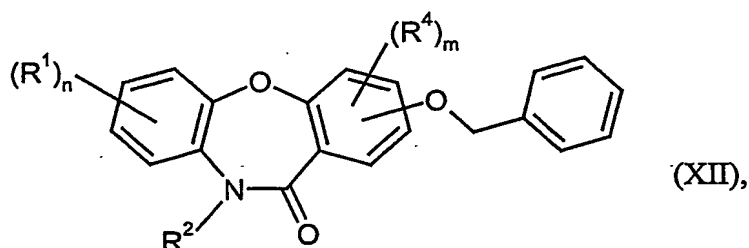
worin R^1 , R^4 , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit einem Reduktionsmittel umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt nach den für Verbindungen der Formel (VI) beschriebenen Reaktionsbedingungen.

20

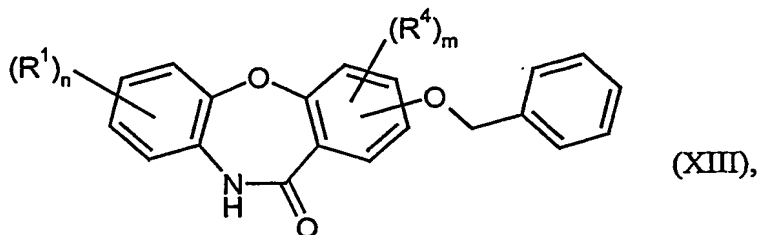
Die Verbindungen der Formel (XI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

5 In einem alternativen Verfahren können Verbindungen der Formel (IV) hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



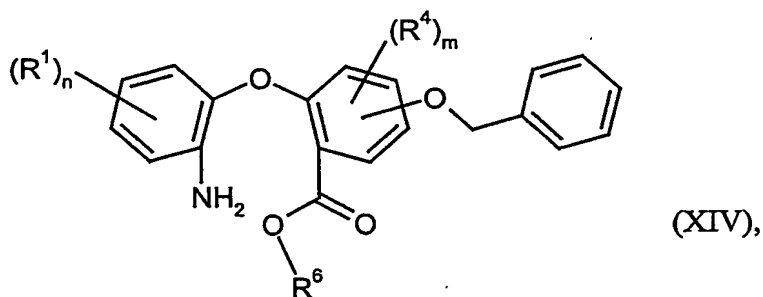
10 worin R^1 , R^2 , R^4 , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Reduktionsmitteln umgesetzt werden, bevorzugt ist die Umsetzung mit Palladium auf Kohle in einer Wasserstoffatmosphäre in Ethanol, Methanol, iso-Propanol oder Tetrahydrofuran in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rück-

15 Die Verbindungen der Formel (XII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



20 worin R^1 , R^4 , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Verbindungen der Formel (III) nach den für Verfahren [A] beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (XIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

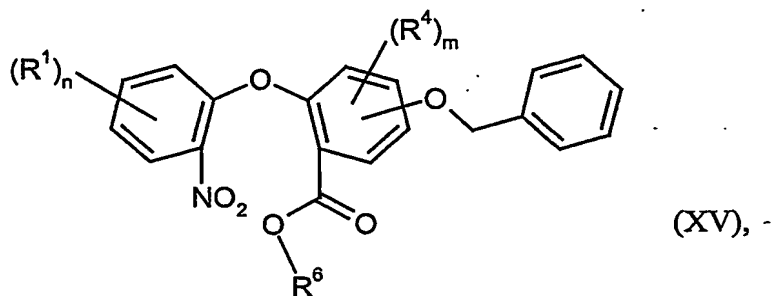


5

worin R^1 , R^4 , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und R^6 Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, bedeutet, nach den für Verbindungen der Formel (II) beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt werden.

10

Die Verbindungen der Formel (XIV) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



15

worin R^1 , R^4 , R^6 , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, nach den für Verbindungen der Formel (VI) beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt werden.

20

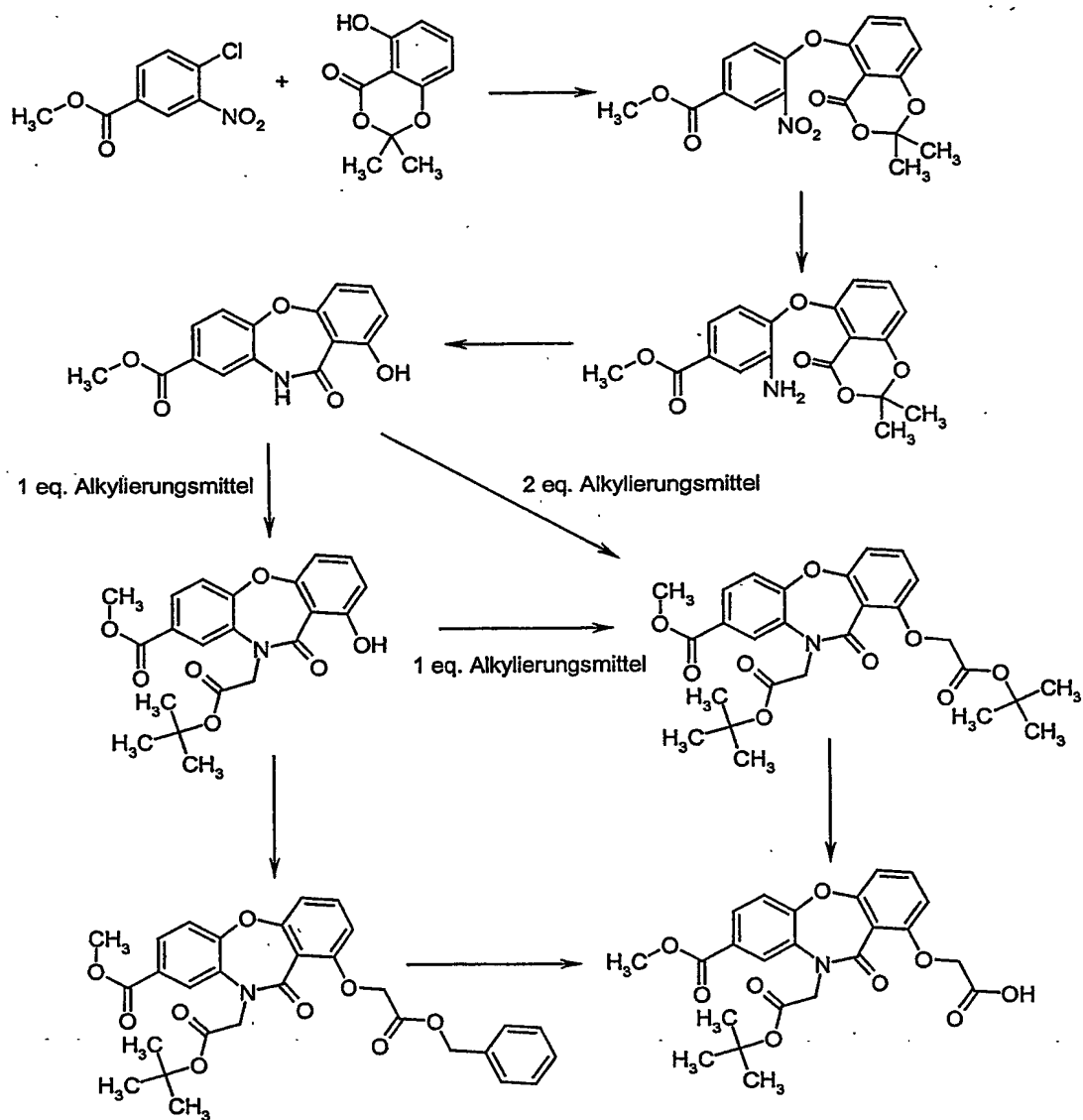
Die Verbindungen der Formel (XV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

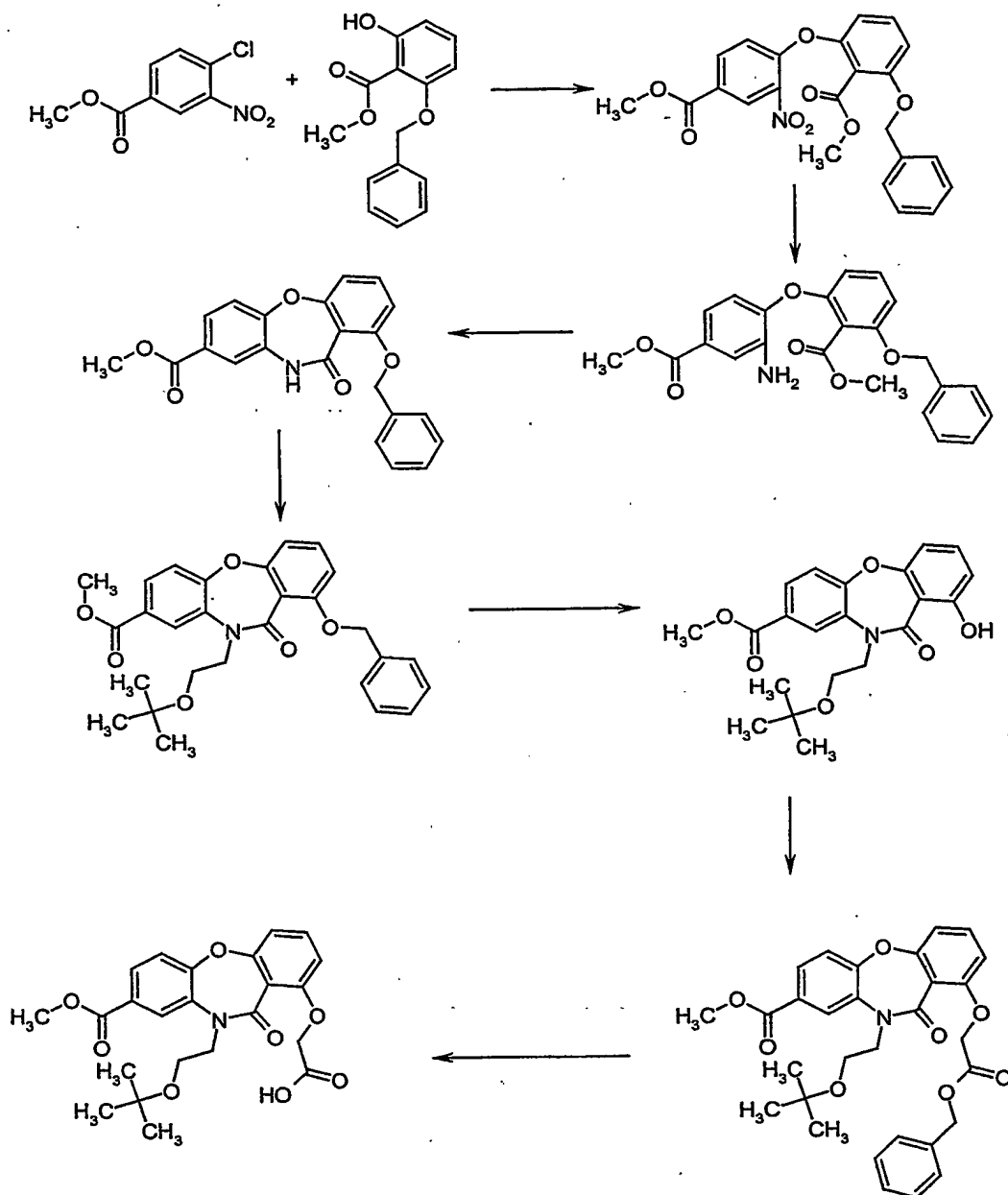
Für den Fall, dass R^2 tert.-Butoxycarbonylmethyl bedeutet kann die Umsetzung nach folgendem alternativen Verfahren erfolgen:

- 5 1) Umsetzung von Verbindungen der Formel (VIII) mit zwei Äquivalenten Bromessigsäure-tert.-butylester nach den für Verfahren [A] beschriebenen Reaktionsbedingungen (vergleiche Beispiel 55A).
- 10 2) Selektive Abspaltung der tert.-Butylgruppe an $-Y-R^3$ durch Umsetzung mit Chlortrimethylsilan und Natriumiodid in Trichlormethan (vergleiche Beispiel 12).

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgende Syntheseschemata verdeutlicht werden:

Schema 1:



Schema 2:

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der Formel (I) zur
 5 Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere Herz-Kreislauf Erkrankungen, z.B. Atherosklerose, sowie Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der Formel (I) und Hilfsstoffe und auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Her-

stellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf Erkrankungen, insbesondere Atherosklerose.

5 Sie können eingesetzt werden bei der Vorbeugung und Behandlung von Herz-Kreislauf Erkrankungen (wie z.B. Atherosklerose, Reperfusionsgewebeschäden nach Schlaganfall, Herzinfarkt oder peripheren Gefäßverschlüssen) oder entzündlichen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Arthritis, rheumatoide Arthritis, Osteoporose, Crohns Krankheit, chronisch-entzündliche Lungenkrankheiten wie Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Transplantat-Abstoßungen, chronisch-entzündliche fibrotische Organveränderungen wie Leberfibrose, 10 oder die generalisierte Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematodes oder andere Formen des Lupus erythematodes oder dermale Entzündungskrankheiten wie Psoriasis) oder Krebserkrankungen (wie z.B. Lungenkrebs und Prostatakrebs) oder chronischem Schmerz.

15

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

20 Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene 25 sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzügen versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

30 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan,

oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

5 Bevorzugt ist die orale Applikation.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und
10 Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikations-
15 formen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxi-
20 dantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zur Erzielung wirk-
25 samer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, indi-
30 viduellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

A) BeispieleAbkürzungen:

Boc	tert.-Butoxycarbonyl
BSA	Basalmedium
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CO ₂	Kohlendioxid
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDCI	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
h	Stunde
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min	Minute(n)
MOPS	3-Morpholino-propansulfonsäure
MPLC	Mitteldruckflüssigchromatographie
MS	Massenspektroskopie
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd/C	Palladium/Kohle
R _f	Retentionsindex (bei DC)

RP	Reverse Phase
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Tris	Tris(hydroxymethyl)methylamin
Tris-HCl	Tris(hydroxymethyl)methylamin-hydrochlorid

HPLC und LC-MS Methoden:

- 5 **Methode 1 (HPLC):** Säule C18, 2.1x150 mm, Temperatur 50°C, Eluent A: Acetonitril, Eluent B: 0.1% Salzsäure in Wasser, Gradient: 0-3 min A:B = 10:90, Fluss 0.9 ml/min; 3-6 min A:B = 90:10, Fluss 1.2 ml/min.

- 10 **Methode 2 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

- 15 **Methode 3 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure ; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A →
20 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 4 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 5 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0min 0%B → 0.2min 0%B → 2.9min 70%B → 3.1min 90%B → 4.5min 90%B; Ofen: 45 °C; Fluss: 0.8ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0min 70%B → 4.5min 90%B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0min 0%B → 2.9min 70%B → 3.1min 90%B → 4.5min 90%B; Ofen: 50 °C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3.5µm; Eluent A: 5ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2 mm, 3.5µm; Eluent A: 5ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5min 2%B, 4.5min 90%B, 9 min 90%B; Fluss:0.75 ml/min; Temp.: 30°C, UV-Detektion: 210 nm.

5

Methode 10 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0min 10%B→ 3.0min 95%B→ 4.0min 95%B; Ofen: 35 °C; Fluss: 0.0min 1.0ml/min→ 3.0min 3.0ml/min→ 4.0min 3.0ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10

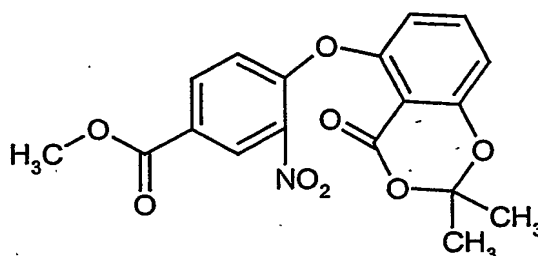
Methode 11 (präparative HPLC):

Säulenmaterial: YMC GEL ODS AQ S 5/15 µm; Laufmittel: Acetonitril-Wasser
Gradient 10:90 -> 90:10.

15

Ausgangsverbindungen:**Beispiel 1A**

5 4-[(2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-5-yl)oxy]-3-nitrobenzoesäure-
methylester

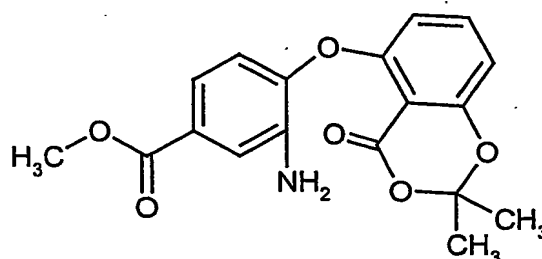


10 Eine Lösung aus 7.59 g (35.2 mmol) 4-Chlor-3-nitrobenzoesäuremethylester und
6.84 g (35.2 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on (vgl. A.
Hadfield et al., Synth. Commun. 1994, 24, 1025) in Dimethylformamid werden mit
5.35 g (38.8 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 8 h bei 70°C gerührt. Die Mischung
wird auf 400 ml Eiswasser und 250 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase
wird mit je 150 ml Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Die
15 organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und anschließend
wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über
eine Kieselgelsäule (Cyclohexan:Ethylacetat 2:1) zu 11.3 g (86% d. Th.) Produkt
aufgereinigt.

20 MS (DCI): $m/z = 391 (M+NH_4)^+$.
 1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.67$ (s, 9H), 3.88 (s, 3H), 7.04-7.1 (m, 3H),
7.81 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H).

Beispiel 2A

3-Amino-4-[(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-5-yl)oxy]benzoesäuremethylester



5

10.9 g (29.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A in 116 ml konz. Essigsäure und 6 ml Wasser werden mit 11.4 g (204 mmol) Eisen versetzt und 3 h bei 50°C gerührt. Die Mischung wird auf 580 ml Aceton gegossen, und der Feststoff wird abfiltriert. Das Filtrat wird über eine Kieselgelsäule (Dichlormethan:Ethylacetat 100:5) zu 9.93 g (95% d. Th.) Produkt gereinigt.

10

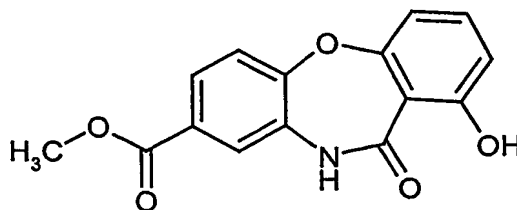
MS (DCI): $m/z = 361$ ($M+NH_4$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.71$ (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.85 (dd, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H).

15

Beispiel 3A

1-Hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



20

9.87 g (28.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 140 ml Xylol werden mit 0.55 mg (2.9 mmol) para-Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht unter Rückfluss

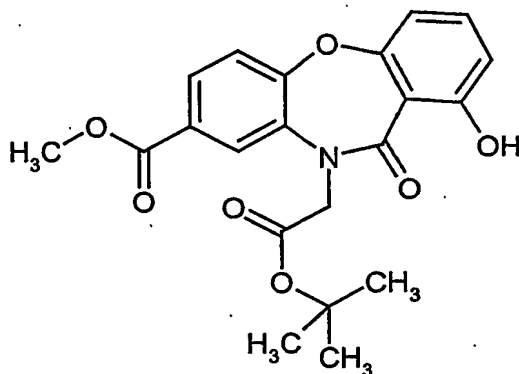
gerührt. Nach Waschen der ausgefallenen Kristalle mit Methanol erhält man 6.96 g (84% d. Th.) Produkt.

MS (ESI): $m/z = 286 (M+H)^+$.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.85$ (s, 3H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H).

Beispiel 4A

10 10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f]-[1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



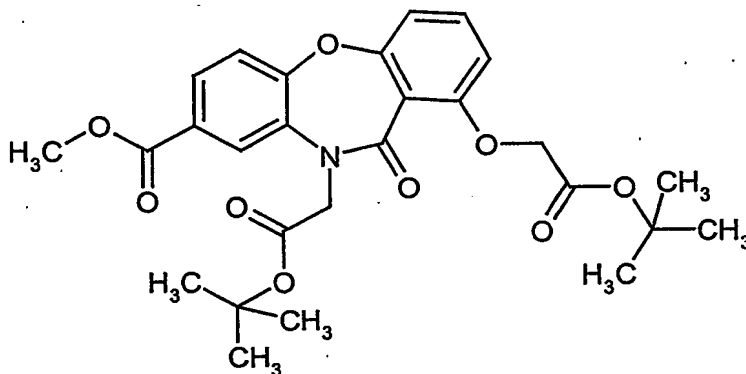
300 mg (1.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A in 3 ml Dimethylformamid werden mit 205 mg (1.05 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 145 mg (1.05 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 20 ml Wasser und 20 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird mit je 20 ml Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man einen Rückstand, der über eine Kieselgelsäule (Dichlormethan) zu 213 mg (51% d. Th.) Produkt aufgereinigt wird.

MS (ESI): $m/z = 422 (M+Na)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.44 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).

5 Beispiel 5A

1-(2-tert-Butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



10

95 mg (0.24 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A in 3 ml Dimethylformamid werden mit 46 mg (0.24 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 49 mg (0.35 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 20 ml Wasser und 20 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird mit je 20 ml Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man 0.12 g (99% d. Th.) Produkt.

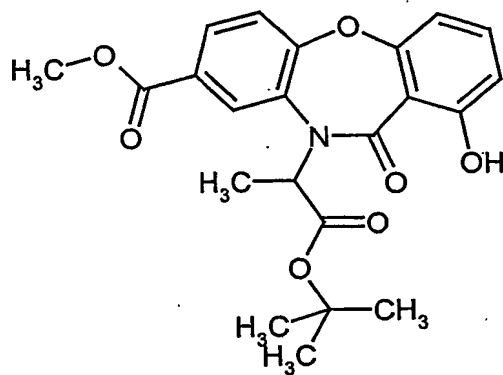
20

MS (DCI): m/z = 531 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.34 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 4.64-4.72 (m, 4H), 6.82 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.40-7.54 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H).

Beispiel 6A

(R,S)-10-(2-tert-Butoxy-1-methyl-2-oxoethyl)-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo-[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



5

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A aus 400 mg (1.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A und 293 mg (1.4 mmol) (R,S)-Brompropionsäure-tert.-butylester. Die Aufreinigung erfolgt über eine Kieselgelsäule (Ethylacetat:Cyclohexan 5:1) zu 37 mg (7% d. Th.) Produkt.

10

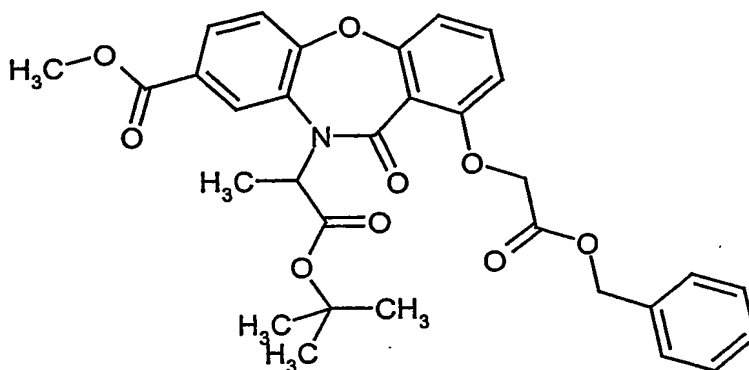
LC-MS (Methode 2): $R_t = 4.2$ min,

MS (ESI): $m/z = 436$ ($M+Na$)⁺

Beispiel 7A

(R,S)-1-[2-(Benzyloxy)-2-oxoethoxy]-10-(2-tert-butoxy-1-methyl-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester

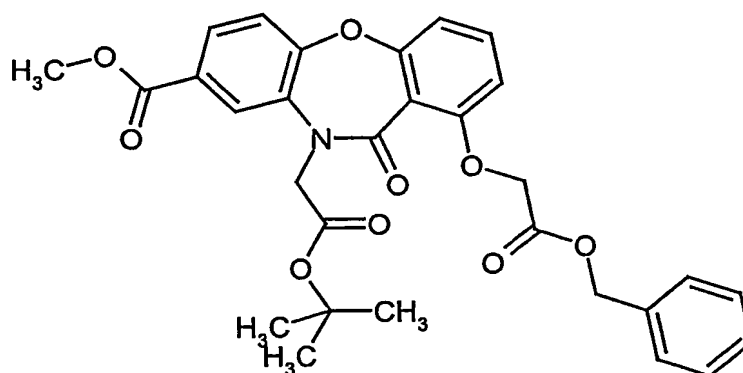
15



37 mg (0.089 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A werden in 1 ml DMF gelöst und mit 18.5 mg (0.13 mmol) Kaliumcarbonat sowie 20.5 mg (0.089 mmol) Bromessigsäurebenzylester versetzt. Man rührt 4 h bei RT, gibt 5 ml Wasser zu und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einkondensiert. Man erhält 18 mg (36% d. Th.) des Produkts, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

Beispiel 8A

10 1-[2-(Benzyloxy)-2-oxoethoxy]-10-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



15 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7A aus 2 g (5.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A und 1.15 g (5.0 mmol) Bromessigsäurebenzylester. Zur Aufreinigung chromatographiert man über eine Kieselgelsäule (Dichlormethan:Methanol 1:0 bis 3:1) und erhält 2.47 g (90% d. Th.) des Produkts.

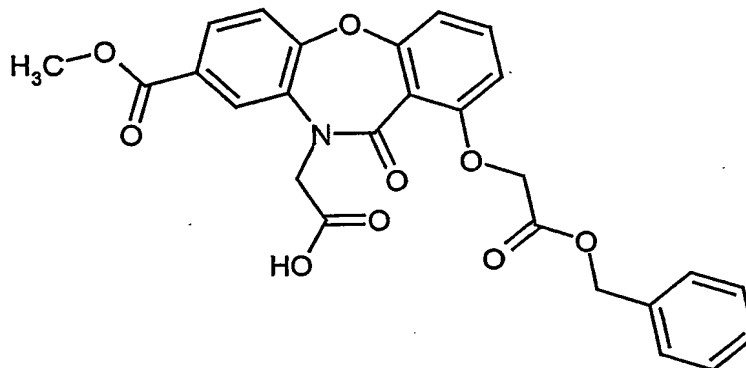
20 LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.22$ min,
MS (ESI): $m/z = 548$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.38$ (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 4.68 (d, 2H), 4.90 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.30 (s, 5H), 7.45 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.95 (s, 1H).

Beispiel 9A

[1-[2-(Benzyloxy)-2-oxoethoxy]-8-(methoxycarbonyl)-11-oxodibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-10(11*H*)-yl]essigsäure

5



Eine Lösung von 500 mg (0.91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A in 4 ml Dichlormethan wird mit 0.35 ml (4.6 mmol) Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 16 h bei RT und gibt dann weitere 0.35 ml (4.6 mmol) Trifluoressigsäure zu. Man rührt weitere 5 h bei RT, verdünnt mit Ethylacetat und wäscht mehrere Male mit verdünnter Salzsäure. Man trocknet über Magnesiumsulfat und kondensiert die flüchtigen Bestandteile im Vakuum ab. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Methode 11) aufgereinigt. Man erhält 240 mg (53% d. Th.) des gewünschten Produkts.

15

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.49$ min,

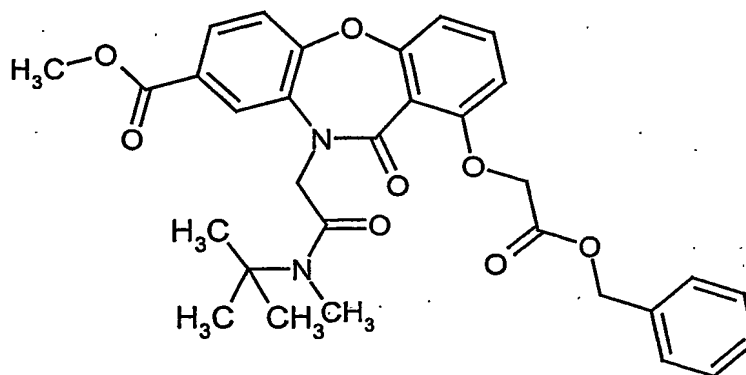
MS (ESI): $m/z = 492$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.83$ (s, 3H), 4.62 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.91 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.30 (s, 5H), 7.46 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.97 (s, 1H).

20

Beispiel 10A

1-[2-(Benzyloxy)-2-oxoethoxy]-10-{2-[tert-butyl(methyl)amino]-2-oxoethyl}-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



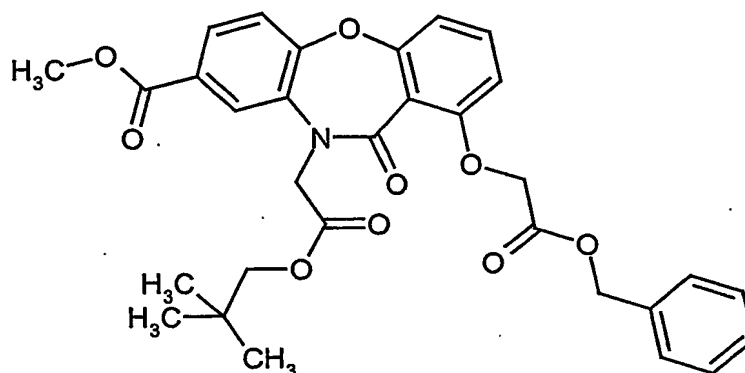
5

Eine Lösung aus 50 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A, 10.6 mg (0.12 mmol) N-Methyl-N-tert.-butylamin und 77 mg (0.2 mmol) HATU in 2 ml DMF wird mit 0.04 ml (0.2 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Man rührt für 16 h bei RT, verdünnt mit Ethylacetat und wäscht nacheinander mit 0.1 M Salzsäure und ges. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung. Man trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt die flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Man erhält das Produkt, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

15 LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.88$ min,
MS (ESI): $m/z = 461$ ($M+H$) $^+$.

Beispiel 11A

1-(2-Benzyloxy-2-oxoethoxy)-10-(2-(2',2'-dimethylpropoxy)-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



5

Eine Lösung aus 50 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A, 6.2 mg DMAP und 29 mg (0.15 mmol) EDCI in 6 ml Dichlormethan wird mit 10.7 mg (0.12 mmol) Neopentylalkohol versetzt. Man rührt für 16 h bei RT, verdünnt mit Ethylacetat und wäscht nacheinander mit 0.1 M Salzsäure und ges. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung. Man trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt die flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Man erhält 55 mg (98% d. Th.) des Produkts.

10

LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.06$ min,

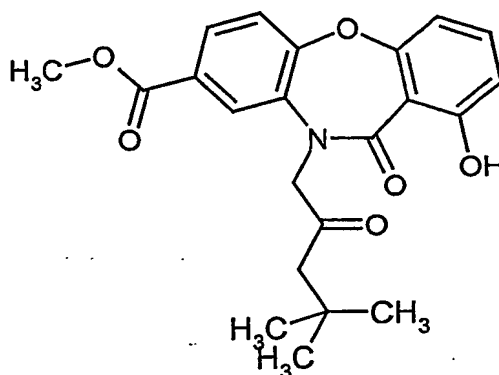
15

MS (ESI): $m/z = 562$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.38$ (s, 9H), 3.52 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.70 (d, 2H), 4.90 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.31 (s, 5H), 7.42 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.00 (s, 1H).

Beispiel 12A

10-(4,4-Dimethyl-2-oxopentyl)-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f]-
[1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



5

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A aus 500 mg (1.75 mmol) der
Verbindung aus Beispiel 3A und 338 mg (1.75 mmol) 1-Brom-4,4-dimethyl-2-
pentanon. Die Aufreinigung erfolgt über eine Kieselgelsäule (Ethylacetat:Cyclo-
hexan 5:1) zu 290 mg (41% d. Th.) des Produkts.

10

LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.60$ min,

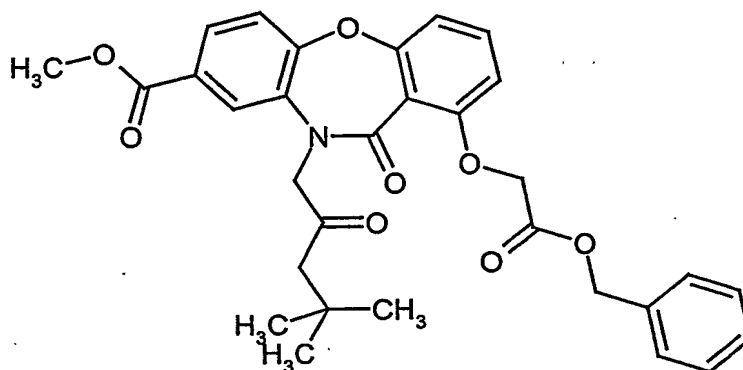
MS (ESI): $m/z = 398$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.03$ (s, 9H), 1.40 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.91 (s,
2H), 6.82 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.83 (d,
1H).

15

Beispiel 13A

1-(2-Benzyloxy-2-oxoethoxy)-10-(4,4-dimethyl-2-oxopentyl)-11-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



5

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7A aus 230 mg (0.58 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A und 133 mg (0.58 mmol) Bromessigsäurebenzylester. Zur Aufreinigung chromatographiert man über eine Kieselgelsäule (Dichlormethan: Methanol 1:0 bis 3:1) und erhält 302 mg (91% d. Th.) des Produkts.

10

LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.04$ min,

MS (ESI): $m/z = 546$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.02$ (s, 9H), 2.37 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.76 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.99 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.30 (s, 5H), 7.45 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.79 (d, 1H).

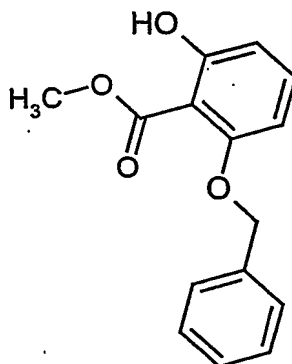
15

Beispiel 14A

2-Benzyloxy-6-hydroxybenzoesäuremethylester

20

- 45 -



5 Eine Lösung aus 10 g (57.7 mmol) 2,6-Dihydroxybenzoesäuremethylester in 100 ml Aceton wird nacheinander mit 4.8 ml (40.4 mmol) Benzylbromid und 7.97 g (57.7 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Man rührt über Nacht bei RT, gibt 500 ml Ethylacetat zu, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt die flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Der Rückstand wird in 50 ml Aceton aufgenommen und erneut mit 2.4 ml Benzylbromid und 4 g Kaliumcarbonat versetzt. Man rührt erneut über Nacht und arbeitet wie oben beschrieben auf. Das resultierende Gemisch wird über eine Kieselgelsäule (Ethylacetat:Cyclohexan 1:5) getrennt. Man erhält 3.93 g (26% d. Th.) des gewünschten Produkts.

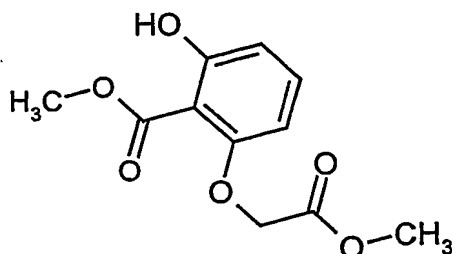
LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.47$ min,

MS (ESI): $m/z = 259$ ($M+H$)⁺.

15 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.75$ (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.35 (m, 5H), 9.98 (s, 1H).

Beispiel 15A

2-Hydroxy-6-(2-methoxy-2-oxoethoxy)benzoesäuremethylester



5

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 14A aus 15 g (89.2 mmol) 2,6-Dihydroxybenzoesäuremethylester, 12.3 g (80.3 mmol) Bromessigsäuremethylester, 12.3 g (89.2 mmol) Kaliumcarbonat in 120 ml Aceton. Das resultierende Gemisch wird über eine Kieselgelsäule (Ethylacetat:Cyclohexan 1:5) getrennt. Man erhält 3.38 g (16% d. Th.) des gewünschten Produkts.

10

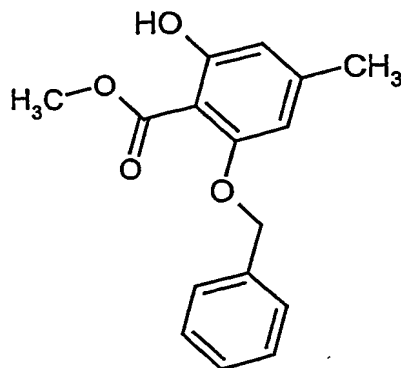
LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.73$ min,MS (ESI): $m/z = 241$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.68$ (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 10.00 (s, 1H).

15

Beispiel 16A

2-(Benzyloxy)-6-hydroxy-4-methylbenzoesäuremethylester



20

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 14A aus 11 g (58.6 mmol) 2,6-Dihydroxy-4-methylbenzoesäuremethylester und 9.02 g (52.7 mmol) Benzylbromid. Das resultierende Gemisch wird über eine Kieselgelsäule (Ethylacetat:Cyclohexan 1:5) getrennt. Man erhält 4.4 g (28% d. Th.) des gewünschten Produkts.

5

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.72$ min,

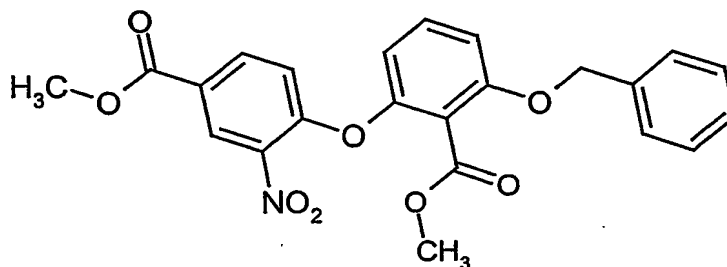
MS (ESI): $m/z = 273$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 2.22$ (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.39 (m, 4H), 9.98 (s, 1H).

10

Beispiel 17A

4-[3-(Benzyloxy)-2-(methoxycarbonyl)phenoxy]-3-nitrobenzoesäuremethylester



15

Eine Lösung aus 3.22 g (12.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A in 30 ml DMF wird nacheinander mit 2.96 g (13.7 mmol) 4-Chlor-3-nitrobenzoesäuremethylester und 1.90 g (13.7 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Man rührt für 5 h bei 70°C Ölbadtemperatur. Nach Abkühlen auf RT wird mit 200 ml Ethylacetat verdünnt. Man wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt die flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Der Rückstand wird an Kieselgel (Ethylacetat:Cyclohexan 1:5) chromatographiert. Man erhält 4.3 g (79% d. Th.) des gewünschten Produkts.

20

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.67$ min,

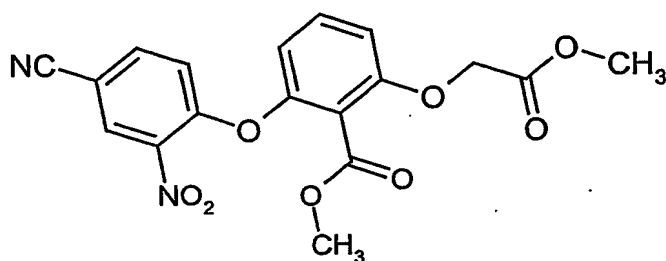
25

MS (ESI): $m/z = 438$ ($M+H$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.68 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.54 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.51 (d, 1H).

5 **Beispiel 18A**

2-(4-Cyano-2-nitrophenoxy)-6-(2-methoxy-2-oxoethoxy)benzoesäuremethylester



10 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 17A aus 1.52 g (6.33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A, 1.27 g (6.96 mmol) 4-Chlor-2-nitrobenzonitril und 960 mg (6.96 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml DMF. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Ethylacetat:Cyclohexan 1:5) chromatographiert. Man erhält 2.21 g (90% d. Th.) des gewünschten Produkts.

15

LC-MS (Methode 2): R_t = 3.40 min,

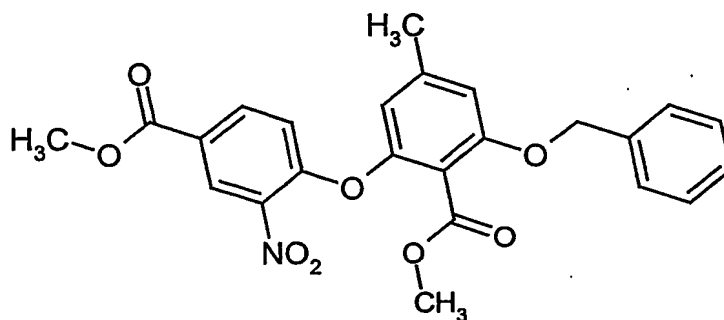
MS (ESI): m/z = 409 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.68 (s, 1H).

20

Beispiel 19A

2-(Benzyloxy)-6-[4-(methoxycarbonyl)-2-nitrophenoxy]-4-methylbenzoesäuremethylester



5

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 17A aus 2.20 g (8.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A und 1.92 g (8.9 mmol) 4-Chlor-3-nitrobenzoesäuremethylester. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Ethylacetat: Cyclohexan 1:5) chromatographiert. Man erhält 1.0 g (27% d. Th.) des gewünschten Produkts.

10

LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.33$ min,

MS (ESI): $m/z = 452$ ($M+H$)⁺.

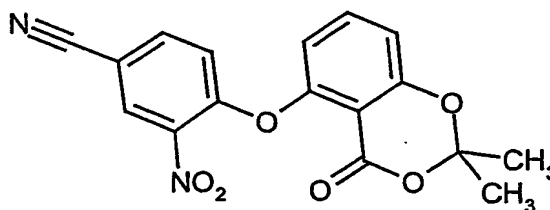
¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.33$ (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.37 – 7.48 (m, 5H), 7.54 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.51 (d, 1H).

15

Beispiel 20A

4-[(2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-5-yl)oxy]-3-nitrobenzonitril

20

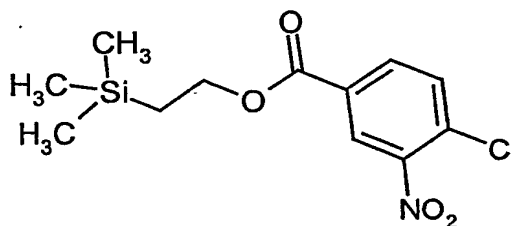


3.0 g (16.43 mmol) 4-Chlor-3-nitrobenzonitril und 3.2 g (16.43 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on werden in 25 ml DMF gelöst, mit 2.498 g (18.08 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei 70°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf 250 ml Wasser gegossen und dreimal mit
5 Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 4.89 g (78 % d. Th.) an Produkt, das nicht weiter aufgereinigt wird.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.60$ min
10 MS (ESIpos): $m/z = 341$ ($M+H$)⁺

Beispiel 21A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat



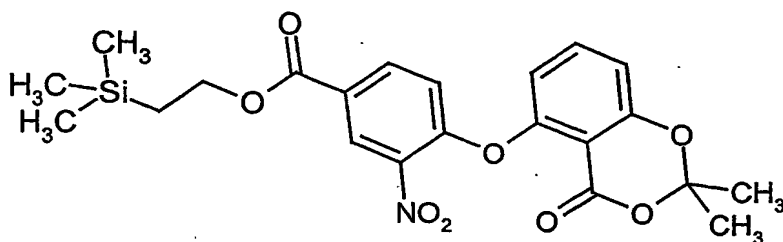
15

3.00 g (13.64 mmol) 4-Chlor-3-nitrobenzoylchlorid werden in 8 ml Pyridin gelöst, unter Eiskühlung mit 1.93 g (16.36 mmol) Trimethylsilylethanol versetzt und dann 3
20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit Toluol verdünnt, mit 1 N Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 3.99 g (87 % d. Th.) des Produkts, das nicht weiter aufgereinigt wird.

25 MS (EI): $m/z = 319$ ($M+NH_4$)⁺

Beispiel 22A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-[(2,2-dimethyl-4-oxo-4*H*-1,3-benzodioxin-5-yl)oxy]-3-nitrobenzoat



5

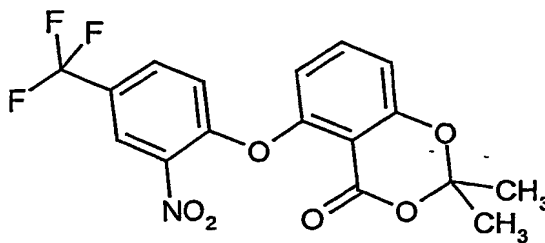
3.9 g (12.92 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat und 2.51 g (12.92 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on werden in 25 ml DMF gelöst, mit 1.96 g (14.21 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei 70°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf 250 ml Wasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 5.91 g (84 % d. Th.) des Produkts, das nicht weiter aufgereinigt wird.

15 LC-MS (Methode 6): $R_t = 1.30$ min,
MS (ESIpos): $m/z = 460$ ($M+H$)⁺

Beispiel 23A

2,2-Dimethyl-5-[2-nitro-4-(trifluormethyl)phenoxy]-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on

20



3.7 g (13.7 mmol) 1-Brom-2-nitro-4-(trifluormethyl)benzol und 2.66 g (13.70 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on werden in 25 ml DMF gelöst, mit 2.08 g (15.07 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei 70°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf 250 ml Wasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 5.16 g (95 % d. Th.) Produkt.

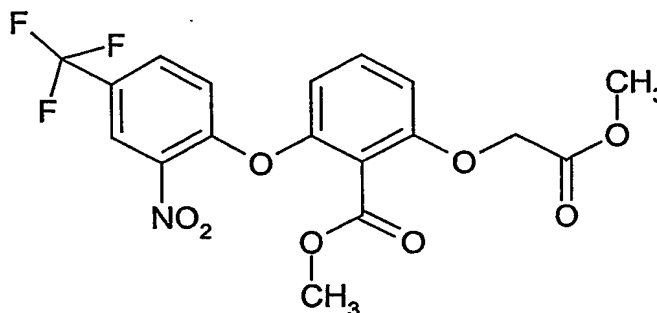
LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.95$ min,

MS (ESIpos): $m/z = 384$ (M+H)⁺

10

Beispiel 24A

Methyl-2-(2-methoxy-2-oxoethoxy)-6-[2-nitro-4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoat



15

2000 mg (8.33 mmol) Methyl-2-hydroxy-6-(2-methoxy-2-oxoethoxy)benzoat und 2066 mg (9.16 mmol) 1-Chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)benzol werden in 30 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst, mit 1266 mg (9.16 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 4 Stunden bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Essigsäureethylester 20:1) gereinigt. Man erhält 2965 mg (82 % d. Th.) Produkt.

25

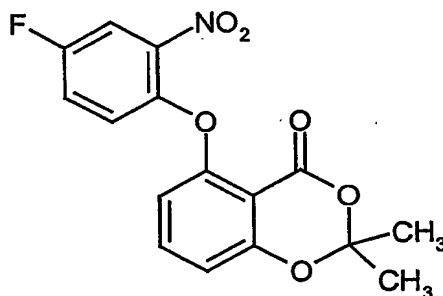
LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.94$ min,

MS (ESIpos): $m/z = 430$ ($M+H$)⁺

Beispiel 25A

5-(4-Fluor-2-nitrophenoxy)-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on

5



2.0 g (10.3 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on werden unter Argon in 20 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 1.64 g (10.3 mmol) 2,5-Difluor-
10 nitrobenzol und 1.42 g (10.3 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend lässt man bei 70°C über Nacht rühren. Zur Aufarbeitung wird das DMF im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch
15 (Kieselgel: Cyclohexan/Dichlormethan 3:1). Dabei werden 2 g (52% d. Th.) Produkt erhalten.

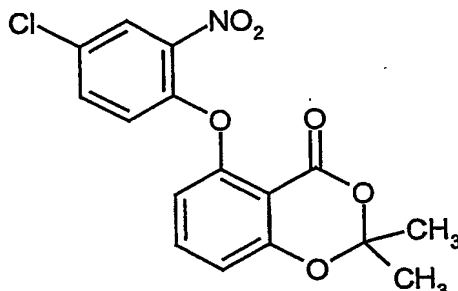
HPLC (Methode 8): $R_t = 4.74$ min

MS (DCI): $m/z = 334$ ($M+H$)⁺

20

Beispiel 26A

5-(4-Chlor-2-nitrophenoxy)-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on



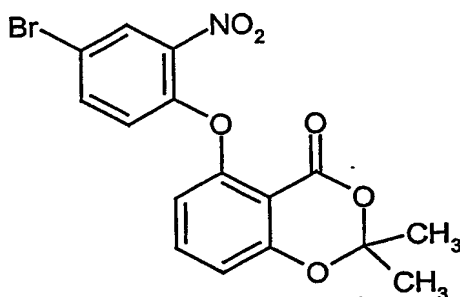
- 5 2.0 g (10.3 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on werden unter Argon in 34 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 1.81 g (10.3 mmol) 5-Chlor-2-fluornitrobenzol und 1.42 g (10.3 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend lässt man bei 70°C über Nacht rühren. Zur Aufarbeitung wird mit Ethylacetat verdünnt und mehrmals mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung
- 10 gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat erfolgt säulen-chromatographische Reinigung (Kieselgel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 bis 2:1). Es werden 2.79 g (76% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 8): $R_t = 4.81$ min

- 15 MS (DCI): $m/z = 350$ ($M+H$)⁺

Beispiel 27A

5-(4-Brom-2-nitrophenoxy)-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on

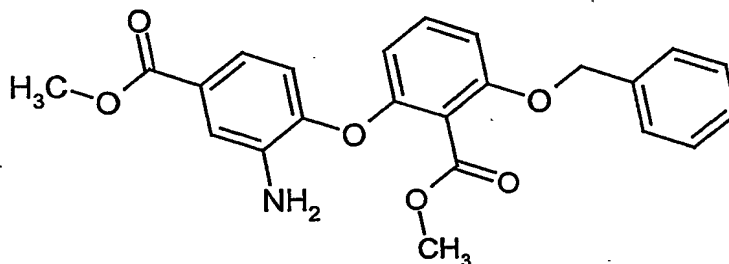


2.0 g (10.3 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on werden unter Argon in 20 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 2.27 g (10.3 mmol) 5-Brom-2-fluornitrobenzol und 1.42 g (10.3 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend lässt man bei 70°C über Nacht rühren. Zur Aufarbeitung wird das DMF im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). Es werden 3.0 g (75% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 8): $R_t = 4.86$ min
MS (DCI): $m/z = 411$ ($M+NH_4$)⁺

Beispiel 28A

3-Amino-4-[3-(benzyloxy)-2-(methoxycarbonyl)phenoxy]benzoesäuremethylester



Eine Lösung von 4.30 g (9.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A in 120 ml Methanol wird mit 11.1 g (49.2 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat versetzt. Man rührt 4 h bei 70°C und engt anschliessend im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit je 200 ml Wasser und Ethylacetat verrührt, die wässrige Phase wird durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 eingestellt. Die resultierende Suspension wird über Celite filtriert. Anschließend lassen sich die Phasen trennen und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einkondensiert. Der

Rückstand wird an Kieselgel (Ethylacetat:Cyclohexan 1:3) chromatographiert. Man erhält 2.2 g (55% d. Th.) des gewünschten Produkts.

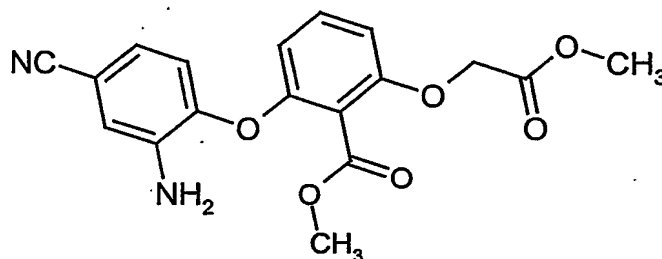
LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.02$ min,

5 MS (ESI): $m/z = 408$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.76$ (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.38 (m, 7H).

Beispiel 29A

10 2-(2-Amino-4-cyanophenoxy)-6-(2-methoxy-2-oxoethoxy)benzoesäuremethylester



15 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 28A aus 1.20 g (3.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A in 50 ml Methanol und 3.50 g (15.5 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat. Man erhält 1.02 g (92% d. Th.) des gewünschten Produkts.

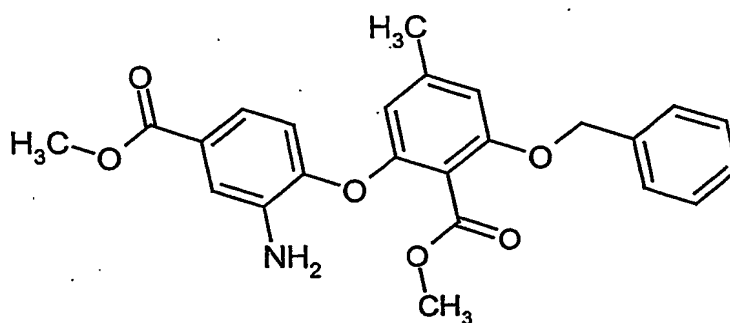
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.30$ min,

MS (ESI): $m/z = 457$ (M+H)⁺.

20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.70$ (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 5.43 (s, br, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H).

Beispiel 30A

2-[2-Amino-4-(methoxycarbonyl)phenoxy]-6-(benzyloxy)-4-methylbenzoesäure-methylester



5

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 28A aus 1.00 g (2.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Ethylacetat:Cyclohexan 1:3) chromatographiert. Man erhält 700 mg (75% d. Th.) des gewünschten Produkts.

10

LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.61$ min,

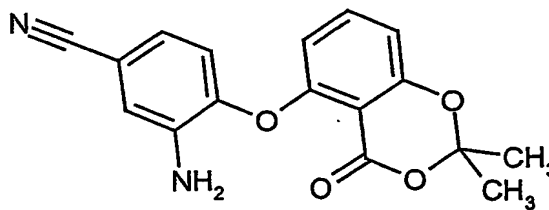
MS (ESI): $m/z = 422$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.24$ (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.38 (m, 6H).

15

Beispiel 31A

3-Amino-4-[(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-5-yl)oxy]benzonitril



20

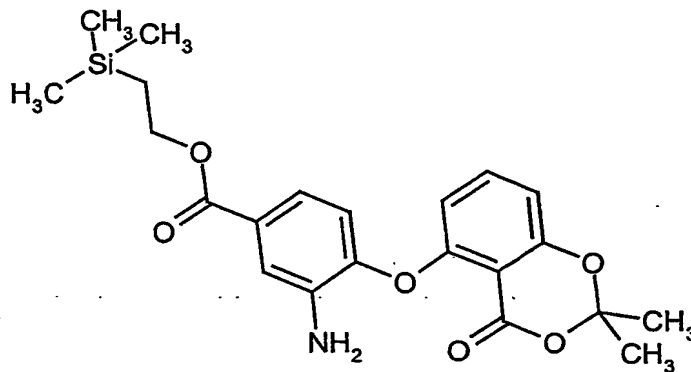
4.87 g (14.31 mmol) 4-[(2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-5-yl)oxy]-3-nitrobenzonitril werden in einem Gemisch aus 60 ml Essigsäure und 3 ml Wasser gelöst und mit 5.595 g (100.18 mmol) Eisenpulver versetzt. Die Suspension wird 1 Stunde bei RT und 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 300 ml Aceton verdünnt, über Celite abgesaugt und mit viel Aceton nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und in Methylenchlorid/Essigsäureethylester 5:1 suspendiert. Man saugt den Niederschlag ab und erhält nach Trocknung 1.46 g (32 % d. Th.) des Produkts, das nicht weiter aufgereinigt wird.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.50$ min

MS (ESIpos): $m/z = 311$ (M+H)⁺

Beispiel 32A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-3-amino-4-[(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-5-yl)oxy]benzoat



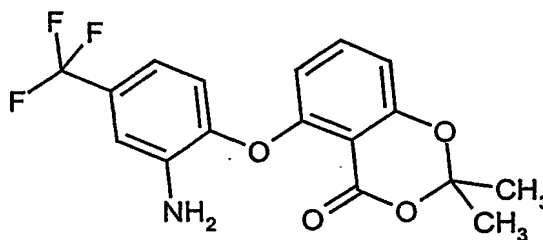
5.9 g (12.84 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-[(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-5-yl)oxy]-3-nitrobenzoat werden in einem Gemisch aus 60 ml (1048.09 mmol) Essigsäure und 3 ml Wasser gelöst und mit 5.019 g (89.88 mmol) Eisenpulver versetzt. Die Suspension wird 1 Stunde bei RT und 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 300 ml Aceton verdünnt, über Celite abgesaugt und mit viel Aceton nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und in Methylenchlorid/Essigsäureethylester 5:1 suspendiert, erneut eingeeengt und der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/ Essigsäureethylester 30:1) gereinigt. Man erhält 3.52 g (63 % d. Th.) Produkt.

LC-MS (Methode 6): $R_t = 1.06$ min

MS (ESIpos): $m/z = 430$ ($M+H$)⁺

5 **Beispiel 33A**

5-[2-Amino-4-(trifluormethyl)phenoxy]-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on



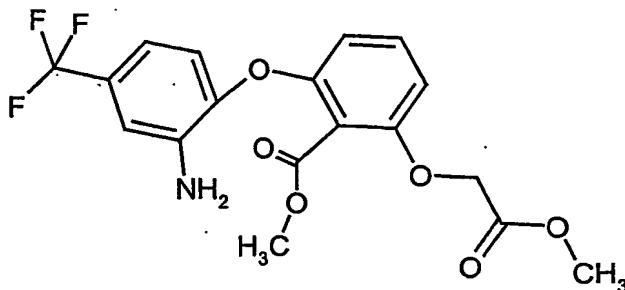
- 10 5.15 g (13.44 mmol) 2,2-Dimethyl-5-[2-nitro-4-(trifluormethyl)phenoxy]-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on werden in einem Gemisch aus 100 ml Essigsäureethylester/Ethanol 1:1 bei RT gelöst. Man setzt 1.43 g (1.34 mmol) 10%iges Palladium auf Kohle und 5.084 g (80.62 mmol) Ammoniumformiat zu und rührt das Gemisch über Nacht bei 80°C. Nach dem Abkühlen der Mischung wird der Katalysator über Celite abfiltriert
- 15 und mit Ethanol nachgewaschen. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Essigsäureethylester 30:1) gereinigt. Man erhält 3.54 g (65 % d. Th.) Produkt.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.70$ min

- 20 MS (ESIpos): $m/z = 354$ ($M+H$)⁺

Beispiel 34A

Methyl{[11-oxo-8-(trifluormethyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}acetat



5

2940.0 mg (6.85 mmol) Methyl-2-(2-methoxy-2-oxoethoxy)-6-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]benzoat werden in einem Gemisch von Essigsäureethylester und Ethanol im Verhältnis 1:1 (insgesamt 10 ml) gelöst. Nach Zugabe von 729 mg (0.68 mmol) Pd/C (10 %ig) und 2591 mg (41.1 mmol) Ammoniumformiat wird für 2 Stunden bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird über eine Kieselgel-Fritte filtriert. Es wird mit Ethanol nachgewaschen und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Man erhält 2477 mg (86 % d. Th.) des Produkts, das nicht weiter aufgereinigt wird.

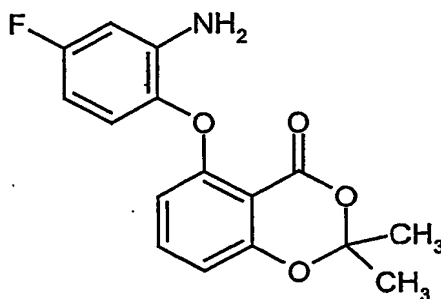
15

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.42$ min

MS (ESIpos): $m/z = 400$ ($M+H$)⁺

Beispiel 35A

5-(2-Amino-4-fluorophenoxy)-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on



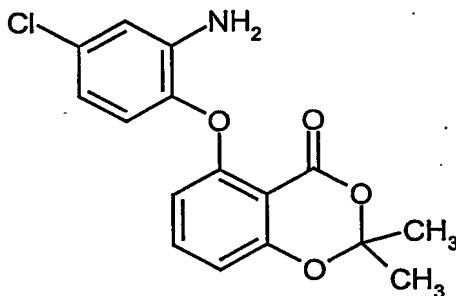
20

1.9 g (5.70 mmol) 5-(4-Fluor-2-nitrophenoxy)-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on werden in 15 ml Ethanol gelöst und mit 300 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (20%) versetzt. Es wird daraufhin bis zur vollständigen Umsetzung unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Zur Aufarbeitung wird über Celite abfiltriert und mit Ethanol nachgewaschen. Da das Filtrat noch Kohlespuren enthält wird nochmals über Celite (versehen mit einer dünnen Schicht aus Kieselgel) abfiltriert und mit Ethanol nachgewaschen. Nach Einengen und Trocknen im Vakuum werden 1.5 g (87% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 8): $R_t = 4.48$ min
MS (DCI): $m/z = 304$ (M+H)⁺

Beispiel 36A

5-(2-Amino-4-chlorphenoxy)-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on



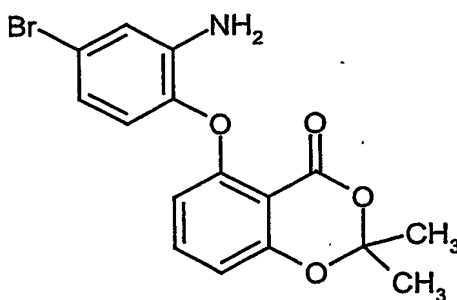
1 g (2.86 mmol) 5-(4-Chlor-2-nitrophenoxy)-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on werden mit 10 ml Essigsäure und 0.5 ml Wasser versetzt. Daraufhin werden 1.12 g (20 mmol) Eisen zugegeben und es wird auf 50°C erwärmt. Bei dieser Temperatur lässt man bis zur vollständigen Umsetzung rühren. Nach Abkühlung auf RT wird mit Aceton verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Es wird noch zweimal mit Toluol versetzt und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingengt und im Vakuum getrocknet. Es werden 0.92 g (99% d. Th.) Rohprodukt, das nicht weiter aufgereinigt wird, erhalten.

HPLC (Methode 8): $R_t = 4.62$ min

MS (DCI): $m/z = 320$ (M+H)⁺

5 **Beispiel 37A**

5-(2-Amino-4-bromphenoxy)-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on



10 1 g (2.54 mmol) 5-(4-Brom-2-nitrophenoxy)-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on werden mit 10 ml Essigsäure und 0.5 ml Wasser versetzt. Daraufhin werden 992 mg (17.8 mmol) Eisen zugegeben und es wird auf 50°C erwärmt. Bei dieser Temperatur lässt man bis zur vollständigen Umsetzung rühren. Nach Abkühlung auf RT wird mit

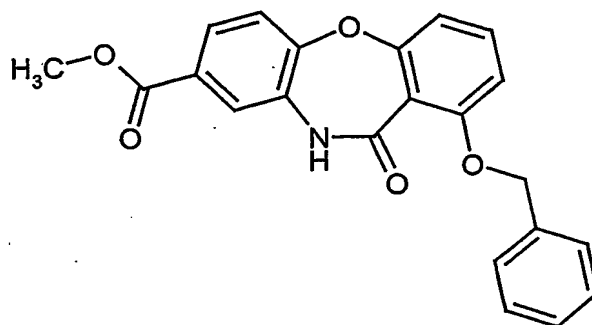
15 Aceton verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Es wird noch zweimal mit Toluol versetzt und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und im Vakuum getrocknet. Es werden 0.89 g (95% d. Th.) Rohprodukt, das nicht weiter aufgereinigt wird, erhalten.

20 HPLC (Methode 8): $R_t = 4.60$ min

MS (DCI): $m/z = 364$ (M+H)⁺

Beispiel 38A

1-Benzoyloxy-11-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäure-methylester



- 5 Eine Lösung von 2.20 g (5.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A in 200 ml Toluol wird mit 193 mg (1.0 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Hydrat versetzt und über Nacht bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Cyclohexan:Ethylacetat 3:1) chromatographiert. Man erhält 1.49 g (78% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

10

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.35$ min,

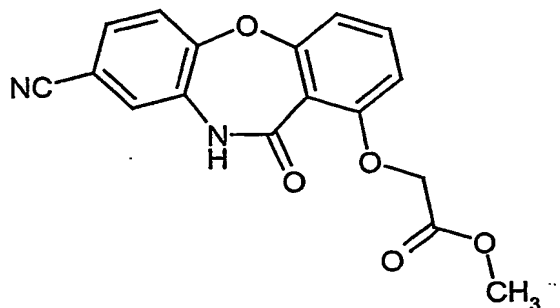
MS (ESI): $m/z = 376$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.81$ (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.28 - 7.55 (m, 7H), 7.69 (m, 2H).

15

Beispiel 39A

[(8-Cyano-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl)oxy]essigsäure-methylester



20

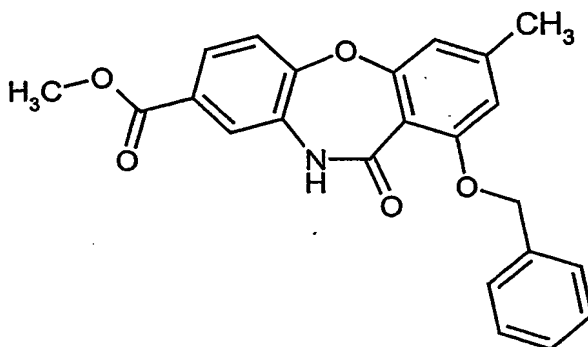
Eine Lösung von 791 mg (2.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A in 250 ml Toluol wird mit 76 mg (0.44 mmol) para-Toluolsulfonsäure-Hydrat versetzt. Man erwärmt über Nacht auf Rückflusstemperatur. Nach Abkühlen auf RT wird einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.02$ min,

MS (ESI): $m/z = 325$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 40A

1-(Benzyloxy)-3-methyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 38A aus 700 mg (1.66 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Cyclohexan:Ethylacetat 3:1) chromatographiert. Man erhält 448 mg (67% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

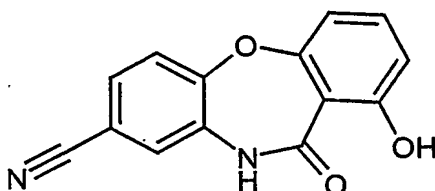
LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.41$ min,

MS (ESI): $m/z = 390$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.32$ (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 10.47 (s, 1H).

Beispiel 41A

1-Hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonitril



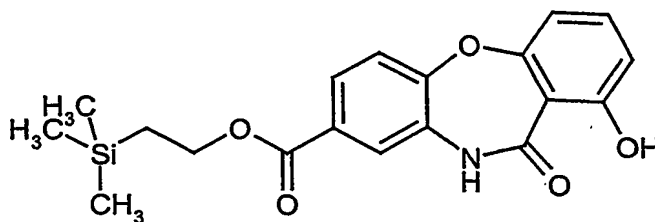
5

2.9 g (7.29 mmol) 78 % iges 3-Amino-4-[(2,2-dimethyl-4-oxo-4*H*-1,3-benzodioxin-5-yl)oxy]benzonitril werden in 50.0 ml Xylol bei RT gelöst und mit 0.139 g (0.73 mmol) 4-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei 140°C gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird der Niederschlag abgesaugt und mit Cyclohexan nachgewaschen. Der Niederschlag wird noch mehrfach mit Methanol aufgeschlämmt und abgesaugt und anschließend am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 2.33 g (95 % d. Th.) des Produkts, das nicht weiter aufgereinigt wird.

15

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.40$ minMS (ESIpos): $m/z = 253$ ($M+H$)⁺**Beispiel 42A**

20 2-(Trimethylsilyl)ethyl-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat



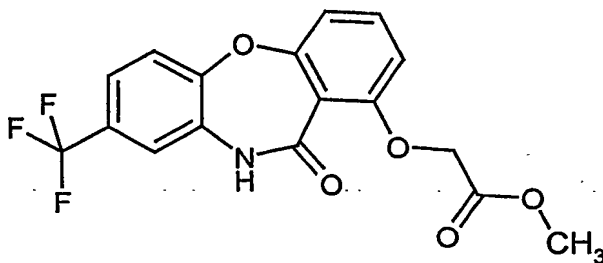
3.5 g (8.15 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-3-amino-4-[(2,2-dimethyl-4-oxo-4*H*-1,3-benzodioxin-5-yl)oxy]benzoat werden in 50.0 ml Xylol bei RT gelöst und mit 0.155 g (0.82 mmol) 4-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei 140°C gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird der Niederschlag abgesaugt und mit Cyclohexan nachgewaschen. Der Niederschlag wird noch mehrfach mit Methanol aufgeschlämmt und abgesaugt. Nach dem Trocknen wird der Rückstand in 1 N Natronlauge aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 0.734 g (24 % d. Th.) des Produkts, das nicht weiter gereinigt wird.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.20$ min

MS (ESIpos): $m/z = 372$ (M+H)⁺

Beispiel 43A

Methyl{[11-oxo-8-(trifluormethyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}acetat



2.45 g (5.83 mmol) Methyl-2-[2-amino-4-(trifluormethyl)phenoxy]-6-(2-methoxy-2-oxoethoxy)benzoat werden in 1400.0 ml Xylol bei RT gelöst und mit 0.221 g (1.17 mmol) 4-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei 140°C gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird der Niederschlag abgesaugt und mit Cyclohexan nachgewaschen. Der Niederschlag wird noch mehrfach mit Methanol aufgeschlämmt und abgesaugt und anschließend im

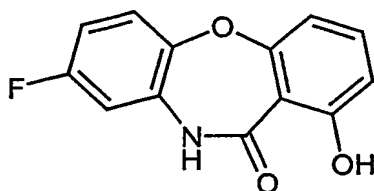
Hochvakuum getrocknet. Man erhält 0.583 g (27 % d. Th.) des Produkts, das nicht weiter gereinigt wird.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.65$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 368$ ($M+H$)⁺

Beispiel 44A

8-Fluor-1-hydroxydibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10*H*)-on



10

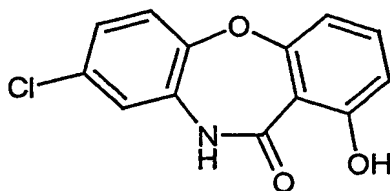
1.5 g (4.95 mmol) 5-(2-Amino-4-fluorophenoxy)-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on werden mit 20 ml Xylol und 94 mg (0.49 mmol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 120°C gerührt und daraufhin
15 im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wird in Methanol ausgerührt, der erhaltene Feststoff abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es werden 948 mg (78% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 9): $R_t = 4.47$ min

20 MS (DCI): $m/z = 246$ ($M+H$)⁺

Beispiel 45A

8-Chlor-1-hydroxydibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10*H*)-on



25

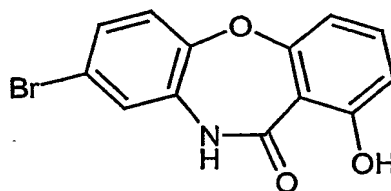
919 mg (2.87 mmol) 5-(2-Amino-4-chlorphenoxy)-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on werden mit 12 ml Xylol und 55 mg (0.29 mmol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rückfluss gerührt und daraufhin im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in Methanol ausgerührt, der erhaltene Feststoff abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es werden 671 mg (88% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 8): $R_t = 4.74$ min

MS (DCI): $m/z = 262$ (M+H)⁺

Beispiel 46A

8-Brom-1-hydroxydibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10*H*)-on



15

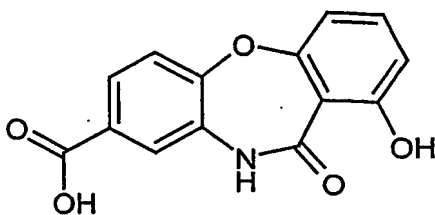
892 mg (2.45 mmol) 5-(2-Amino-4-bromphenoxy)-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on werden mit 10 ml Xylol und 47 mg (0.24 mmol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rückfluss gerührt. Da die Reaktion noch nicht beendet ist, werden nochmals 47 mg (0.24 mmol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zugegeben und noch für weitere 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Es wird im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand in Methanol ausgerührt. Der erhaltene Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es werden 581 mg (78% d. Th.) Produkt erhalten.

25 HPLC (Methode 8): $R_t = 4.71$ min

MS (DCI): $m/z = 306$ (M+H)⁺

Beispiel 47A

1-Hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäure



5

4.32 g (15.14 mmol) Methyl-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-8-carboxylat werden in 33 ml THF gelöst, mit 0.798 g (33.32 mmol) Lithiumhydroxid in 33ml Wasser versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 1 N Salzsäure sauer gestellt und das Lösungsmittel zum größten Teil im Vakuum entfernt. Der Niederschlag wird abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 4.443 g (quant.) Produkt, das nicht weiter aufgereinigt wird.

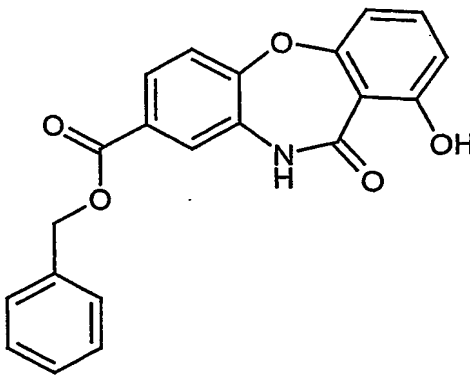
10

LC-MS (Methode 7): $R_t = 2.96$ min

15

MS (ESIpos): $m/z = 272$ ($M+H$)⁺**Beispiel 48A**

Benzyl-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat



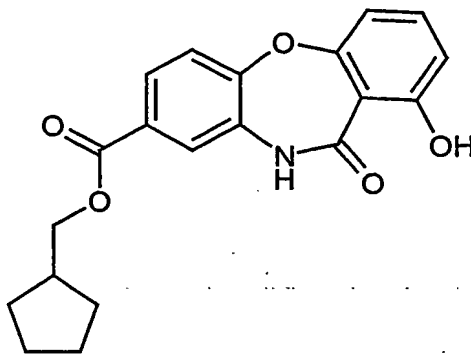
20

220 mg (0.81 mmol) 1-Hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäure und 5.0 ml (49.18 mmol) Benzylalkohol werden mit 16 mg (0.16 mmol) Schwefelsäure versetzt und 3 Stunden bei 150°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Essigsäureethylester verdünnt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man reinigt zunächst mittels einer präparativen HPLC (Methode 11) und dann an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol 20:1). Man erhält 122 mg (41 % d. Th.) des Produkts.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.92$ min
MS (ESIpos): $m/z = 362$ (M+H)⁺

Beispiel 49A

Cyclopentylmethyl-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat



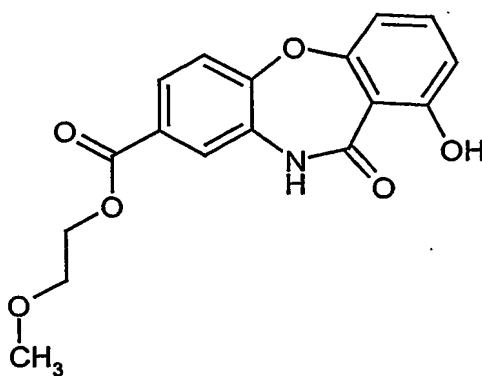
220 mg (0.81 mmol) 1-Hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäure und 5.0 ml (49.18 mmol) Cyclopentylmethanol werden mit 16 mg (0.16 mmol) Schwefelsäure versetzt und 3 Stunden bei 160°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch etwas eingeeengt, mit Essigsäureethylester verdünnt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach 3 Stunden Trocknung im Vakuum erhält man 270 mg (94 % d. Th.) des Produkts, das nicht weiter aufgereinigt wird.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.49$ min

MS (ESIpos): $m/z = 354$ (M+H)⁺

5 **Beispiel 50A**

2-Methoxyethyl-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat



10

300 mg (1.11 mmol) 1-Hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäure und 5.0 ml (63.41 mmol) 2-Methoxyethanol werden mit 22 mg (0.22 mmol) Schwefelsäure versetzt und 3 Stunden bei Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch etwas eingeeengt, mit Essigsäureethylester verdünnt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 243 mg (61 % d. Th.) des Produkts, das nicht weiter aufgereinigt wird.

15

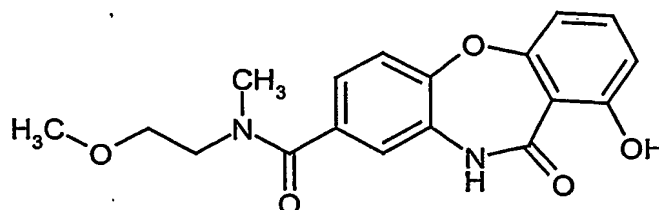
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.60$ min

20

MS (ESIpos): $m/z = 330$ (M+H)⁺

Beispiel 51A

1-Hydroxy-*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*][1,4]-oxazepin-8-carboxamid

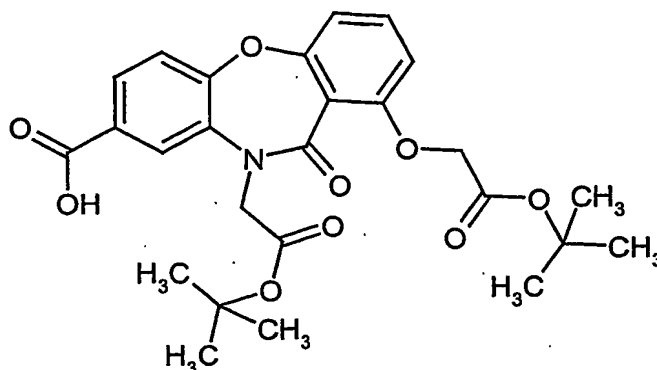


250 mg (0.92 mmol) 1-Hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-8-carbonsäure, 246 mg (2.77 mmol) *N*-(2-Methoxyethyl)-*N*-methyamin und 11 mg (0.09 mmol) 4-Dimethylaminopyridin werden in 6 ml DMF gelöst. Dann kühlt man das Gemisch auf -30°C ab. Bei dieser Temperatur werden 212 mg (1.11 mmol) *N*-Ethyl-*N*'-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid zugesetzt und man lässt das Gemisch wieder auf RT auftauen. Man rührt 4 Stunden bei RT. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit Wasser verdünnt, mit 1 N Salzsäure versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester) gereinigt. Man erhält 100 mg (30 % d. Th.) des Produkts.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 4.00$ min
MS (ESIpos): $m/z = 343$ ($M+H$)⁺

Beispiel 52A

1-(2-tert-Butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäure



5

110 mg (0.18 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei RT mit 0.20 ml (0.20 mmol) 1 N Tetra-*n*-butylammoniumfluoridlösung versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Es wird mit wenig Wasser versetzt, 1 ml 1N Salzsäure zugesetzt und bei RT eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhält 95 mg (100 % d. Th.) des Produkts.

15

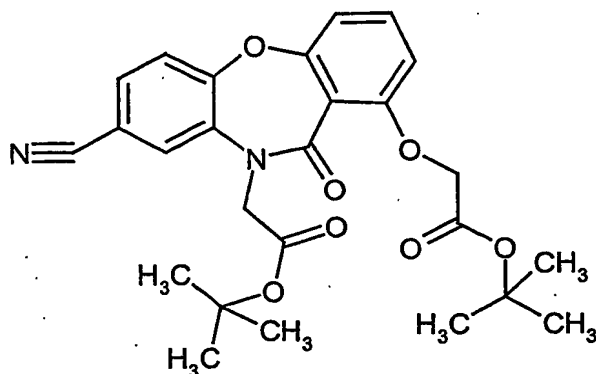
HPLC (Methode 7): $R_t = 3.60$ min

MS (ESIpos): $m/z = 500$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.34$ (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 4.52-4.81 (m, 4 H), 6.82 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 7.39-7.50 (m, 2 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.93 (s, 1H).

Beispiel 53A

tert-Butyl-[1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-8-cyano-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]acetat



5

1.70 g (6.74 mmol) 1-Hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonitril werden in 20 ml DMF bei RT gelöst und mit 5.45 ml (26.96 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 2.794 g (20.22 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wird 10 min. bei RT, 1 Stunde bei 50°C und 5 Stunden bei 70°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit viel Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 3.76 g (quant.) des Produkts.

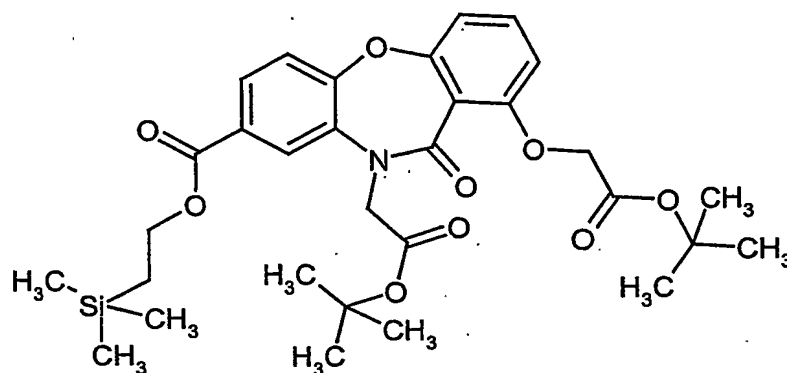
15

LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.95$ min

MS (ESIpos): $m/z = 481$ ($M+H$)⁺

Beispiel 54A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-1-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat



5

0.70 g (1.88 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat werden in 8 ml DMF bei RT gelöst und mit 0.84 ml (4.15 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 0.521 g (3.77 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wird 10 min. bei RT und dann über Nacht bei 50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit viel Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhält 209 mg (15 % d. Th.) des Produkts.

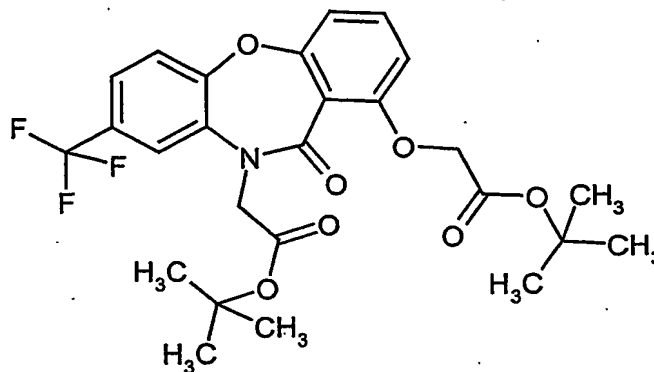
15

LC-MS (Methode 4): $R_t = 4.90$ min

MS (ESIpos): $m/z = 600$ ($M+H$)⁺

Beispiel 55A

tert-Butyl[1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-11-oxo-8-(trifluormethyl)dibenzo[b,f]
[1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]acetat



5

670 mg (2.27 mmol) 1-Hydroxy-8-(trifluormethyl)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10*H*)-on werden in 20 ml DMF bei RT gelöst und mit 1.835 ml (9.08 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 627 mg (4.54 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wird 10 min. bei RT und dann über Nacht bei 70°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit viel Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester 20:1) chromatographiert. Man erhält 1.185 g (99 % d. Th.) des Produkts.

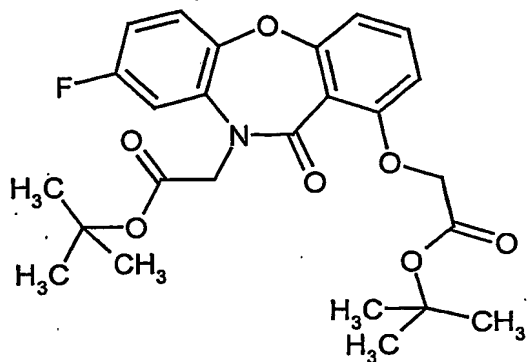
15

LC-MS (Methode 4): $R_t = 4.00$ min

MS (ESIpos): $m/z = 524$ ($M+H$)⁺

Beispiel 56A

[1-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethoxy)-8-fluor-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]-essigsäure-tert.-butylester



5

938 mg (3.83 mmol) 8-Fluor-1-hydroxydibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10*H*)-on werden in 6 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 1.59 g (11.48 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Unter Rühren werden bei RT 1.87 g (9.56 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugegeben. Man lässt bei RT über Nacht rühren. Zur Aufarbeitung wird mit Ethylacetat verdünnt, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es werden 2 g (quant.) Rohprodukt erhalten, das nicht weiter aufgereinigt wird.

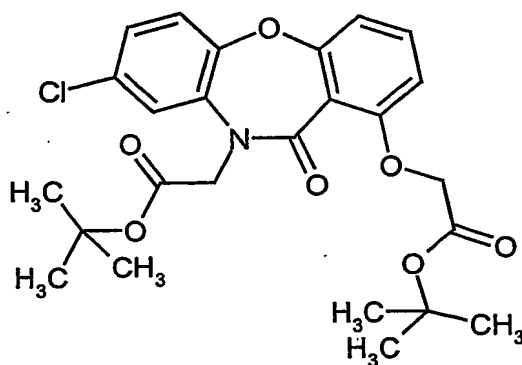
15

HPLC (Methode 9): $R_t = 5.17$ min

MS (ESIpos): $m/z = 474$ ($M+H$)⁺

Beispiel 57A

[1-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethoxy)-8-chlor-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]-essigsäure-tert.-butylester



5

660 mg (2.52 mmol) 8-Chlor-1-hydroxydibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10*H*)-on werden in 6 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 1.05 g (7.57 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Unter Rühren werden bei RT 1.23 g (6.31 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugegeben. Man lässt bei RT über Nacht rühren. Zur

10 Aufarbeitung wird mit Ethylacetat verdünnt, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es werden 1.25 g (quant.) Rohprodukt erhalten, das nicht weiter aufgereinigt wird.

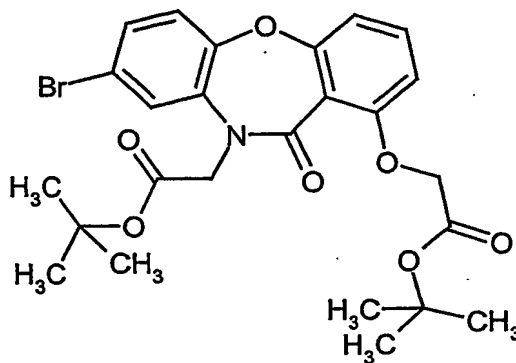
15

HPLC (Methode 9): $R_t = 5.24$ min

MS (DCI): $m/z = 490$ ($M+H$)⁺

Beispiel 58A

[8-Brom-1-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]essigsäure-tert.-butylester



5

566 mg (1.85 mmol) 8-Brom-1-hydroxydibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10*H*)-on werden in 10 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 766 mg (5.55 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Unter Rühren werden bei RT 901 mg (4.62 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugegeben. Man lässt bei RT über Nacht rühren. Zur

10 Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es werden 1.02 g (quant.) Rohprodukt erhalten, das nicht weiter aufgereinigt wird.

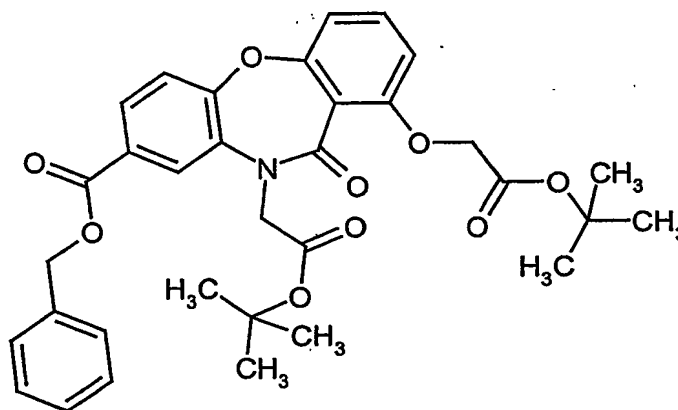
15

HPLC (Methode 8): $R_t = 5.34$

MS (ESIpos): $m/z = 534$ ($M+H$)⁺

Beispiel 59A

Benzyl-1-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert.-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat



5

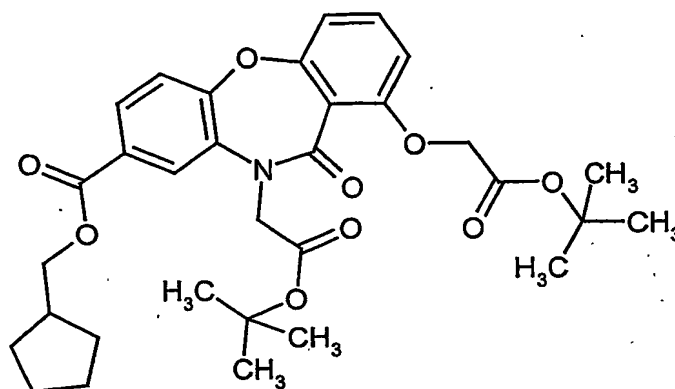
105 mg (0.291mmol) Benzyl-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-8-carboxylat werden in 3 ml DMF bei RT gelöst und mit 0.129 ml (0.64 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 80 mg (0.58 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wird 10 min. bei RT und dann über Nacht bei 50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit viel Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/ Essigsäureethylester 15 10:1) chromatographiert. Man erhält 123 mg (71 % d. Th.) des Produkts.

LC-MS (Methode 7): $R_t = 4.21$ min

MS (ESIpos): $m/z = 590$ ($M+H$)⁺

Beispiel 60A

Cyclopentylmethyl-1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat



5

265 mg (0.75 mmol) Cyclopentylmethyl-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat werden in 3 ml DMF bei RT gelöst und mit 0.333 ml (1.65 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 207 mg (1.50 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wird 10 min. bei RT und dann über Nacht bei 50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit viel Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:1) chromatographiert. Man erhält 260.0 mg (59 % d. Th.) des Produkts.

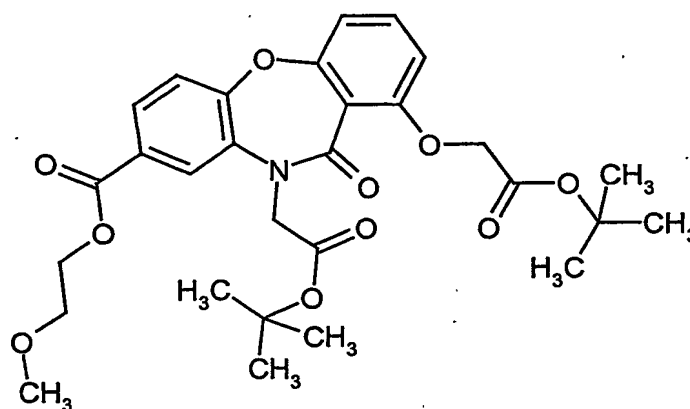
15

LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.93$ min

MS (ESIpos): $m/z = 582$ ($M+H$)⁺

Beispiel 61A

2-Methoxyethyl-1-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert.-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat



5

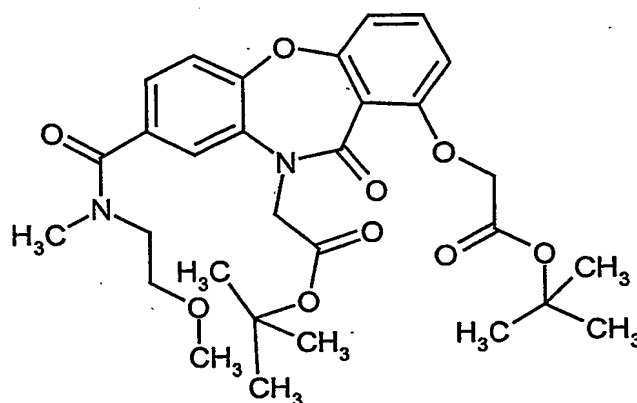
225 mg (0.68 mmol) 2-Methoxyethyl-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodi-benzo-
[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat werden in 3 ml DMF bei RT gelöst und mit 0.28 ml
(1.37 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 189 mg (1.37 mmol) Kalium-
carbonat versetzt. Es wird 10 min. bei RT und dann über Nacht bei 50°C gerührt. Zur
10 Aufarbeitung wird die Mischung mit viel Wasser verdünnt und dreimal mit
Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchlorid-
Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.
Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester
15 10:1) chromatographiert. Man erhält 248 mg (61 % d. Th.) des Produkts.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 4.00$ min

MS (ESIpos): $m/z = 558$ ($M+H$)⁺

Beispiel 62A

tert-Butyl-[1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-8-[[[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]-carbonyl]-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]acetat



5

85 mg (0.25 mmol) 1-Hydroxy-*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamid werden in 6 ml DMF bei RT gelöst und mit 0.11 ml (0.55 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 69 mg (0.50 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wird 10 min. bei RT und dann über Nacht bei 50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit viel Wasser verdünnt, dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft das Lösemittel ab und trocknet den Rückstand. Man erhält 136.0 mg (94 % d. Th.) des Produkts.

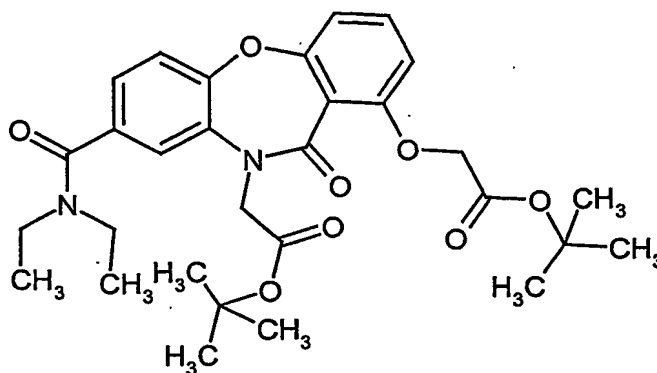
15

LC-MS (Methode 4): $R_t = 4.30$ min

MS (ESIpos): $m/z = 571$ ($M+H$)⁺

Beispiel 63A

tert.-Butyl[1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-8-[(diethylamino)carbonyl]-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]acetat



5

75 mg (0.150 mmol) 1-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert.-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäure werden mit 28 mg (0.23 mmol) DMAP und 114 mg (0.30 mmol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat in 4 ml DMF bei RT gelöst und anschließend mit 0.031 ml (0.30 mmol) Diethylamin versetzt. Man rührt über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird je einmal mit Natriumcarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Man trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Fritte (Laufmittel: Essigsäureethylester) abgesaugt und im Vakuum eingengt. Man erhält 74 mg (85 % d. Th.) des Produkts.

15

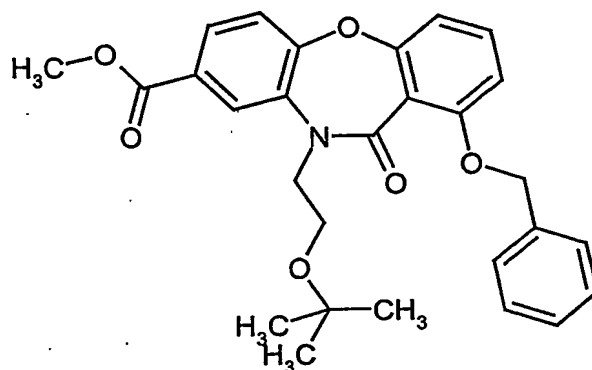
LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.24$ min

MS (ESIpos): $m/z = 555$ ($M+H$)⁺

20

Beispiel 64A

1-Benzoyloxy-10-(2-tert.-butoxyethyl)-11-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-8-carbonsäuremethylester



5

Eine Lösung aus 300 mg (0.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38A in 0.6 ml DMF/12 ml 1,4-Dioxan wird nacheinander mit 255 mg (1.2 mmol) 2-tert.-Butoxyethylbromid, 276 mg (2.0 mmol) Kaliumcarbonat und 26.5 mg (0.16 mmol) Kaliumiodid versetzt. Man rührt für 1 h bei 60 °C Ölbadtemperatur und anschließend für 30 h bei Rückflusstemperatur. Nach Abkühlen auf RT wird mit 100 ml Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einkondensiert. Man erhält 411 mg (95% d. Th.) des gewünschten Produkts.

15

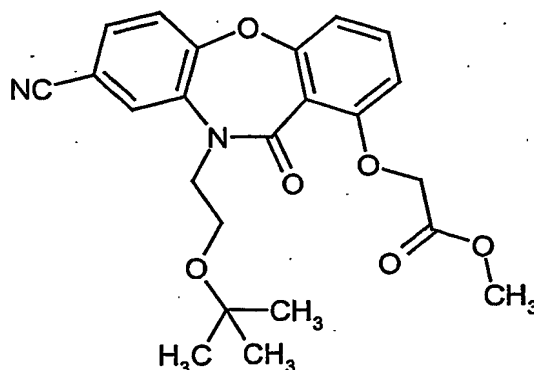
LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.37$ min,
MS (ESI): $m/z = 476$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.07$ (s, 9H), 3.58 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.28 - 7.49 (m, 7H), 7.77 (d, 1H), 8.59 (s, 1H).

20

Beispiel 65A

{[10-(2-tert-Butoxyethyl)-8-cyano-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäuremethylester



5

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 64A aus 125 mg (0.39 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A und 123 mg (0.58 mmol) tert-Butoxyethylbromid. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Cyclohexan:Ethylacetat 3:1) chromatographiert. Man erhält 68 mg (41% d. Th.) des gewünschten Produkts.

10

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.38$ min,

MS (ESI): $m/z = 425$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.05$ (s, 9H), 3.42 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.13 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.36 (s, 1H).

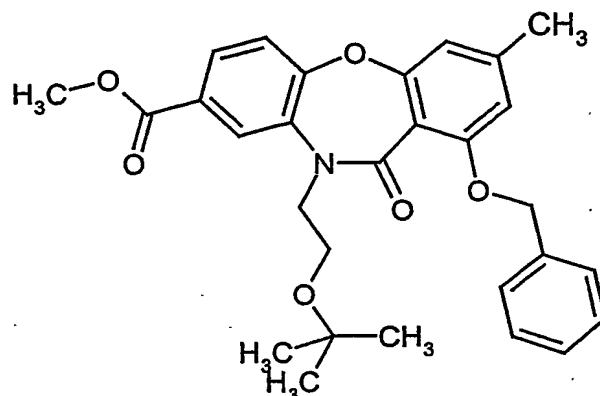
15

Beispiel 66A

1-(Benzyloxy)-10-(2-tert-butoxyethyl)-3-methyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester

20

- 87 -



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 64A aus 428 mg (1.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40A und 398 mg (1.65 mmol) tert.-Butoxyethylbromid. Man erhält 295 mg (55% d. Th.) des gewünschten Produkts.

5

LC-MS (Methode 2): $R_t = 4.33$ min,

MS (ESI): $m/z = 490$ (M+H)⁺.

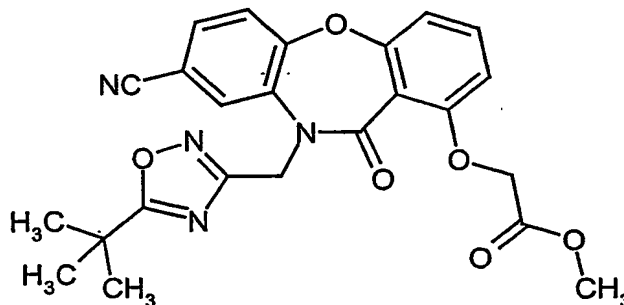
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.05$ (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.27 - 7.48 (m, 6H), 7.76 (d, 1H), 8.58 (s, 1H).

10

Beispiel 67A

((10-[(5-tert-Butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-8-cyano-11-oxo-10,11-dihydrodi-benzo[*b,f*][1,4]oxazepin-1-yl}oxy)essigsäuremethylester

15



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 64A aus 186 mg (0.57 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A und 120 mg (0.69 mmol) 5-tert-Butyl-3-(chloromethyl)-

1,2,4-oxadiazol. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC (Methode 11) getrennt. Man erhält 28 mg (10% d. Th.) des gewünschten Produkts.

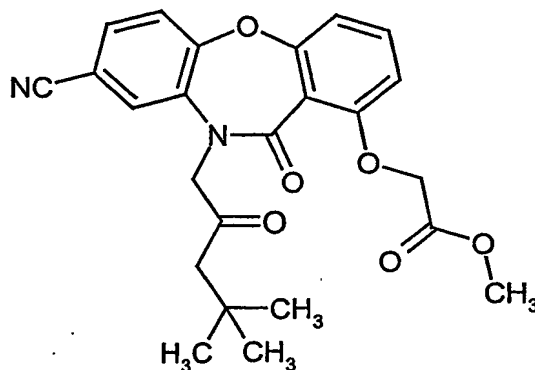
LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.01$ min,

5 MS (ESI): $m/z = 463$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.35$ (s, 9H), 3.63 (s, 3H), 4.82 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.49 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.31 (s, 1H).

10 **Beispiel 68A**

{[8-Cyano-10-(4,4-dimethyl-2-oxopentyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*][1,4]-oxazepin-1-yl]oxy}essigsäuremethylester



15

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 64A aus 224 mg (0.69 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A und 171 mg (0.83 mmol) 1-Brom-4,4-dimethyl-2-pentanon. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Cyclohexan:Ethylacetat 5:1) chromatographiert. Man erhält 111 mg (37% d. Th.) des gewünschten Produkts.

20

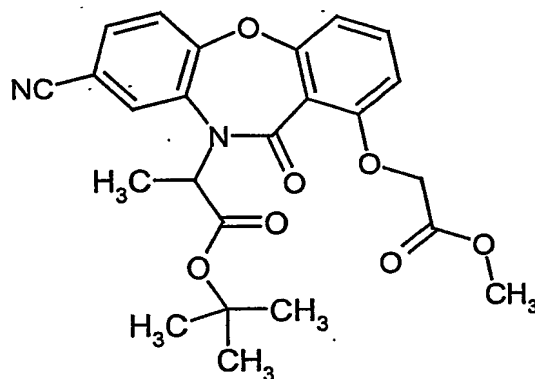
LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.37$ min,

MS (ESI): $m/z = 437$ ($M+H$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.98 (s, 9H), 2.36 (d, 1H), 2.43 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.87 (d, 1H).

5 Beispiel 69A

(R,S)-2-[8-Cyano-1-(2-methoxy-2-oxoethoxy)-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-yl]propionsäure-tert.-butylester



10

Eine Lösung von 267 mg (0.82 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A und 206 mg (0.99 mmol) und 2-Brompropionsäuremethylester in 20 ml DMF wird mit 227 mg (1.65 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Man gibt weitere je 3 Äquivalente Kaliumcarbonat und 2-Brompropionsäuremethylester zu und rührt erneut über Nacht bei RT. Man gibt 20 ml 1 M Salzsäure zu und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einkondensiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Cyclohexan:Ethylacetat 3:1). Man erhält 250 mg (67% d. Th.) des Produkts.

20

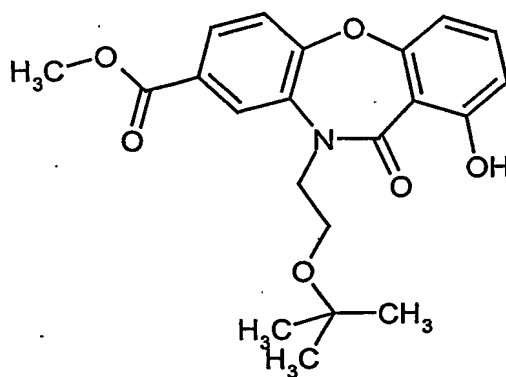
LC-MS (Methode 10): R_t = 2.32 min,

MS (ESI): m/z = 475 ($M+\text{Na}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 9H), 1.63 + 1.67 (2xd, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.62 + 4.89 (2xq, 1H), 4.82 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.90 + 7.95 (2xs, 1H).

5 **Beispiel 70A**

10-(2-tert-Butoxyethyl)-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



10

Eine Lösung aus 394 mg (0.83 mmol) der Verbindung aus Beispiel 64A in 15 ml Ethanol wird mit 66 mg 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt. Man belässt die Suspension unter Rühren für 20 h in einer Atmosphäre von Wasserstoff bei Normaldruck. Anschließend wird über Kieselgur filtriert, mit 20 ml Ethanol nachgewaschen und im Vakuum einkondensiert. Man erhält 227 mg (68% d. Th.) des gewünschten Produkts.

15

LC-MS (Methode 7): R_t = 3.69 min,

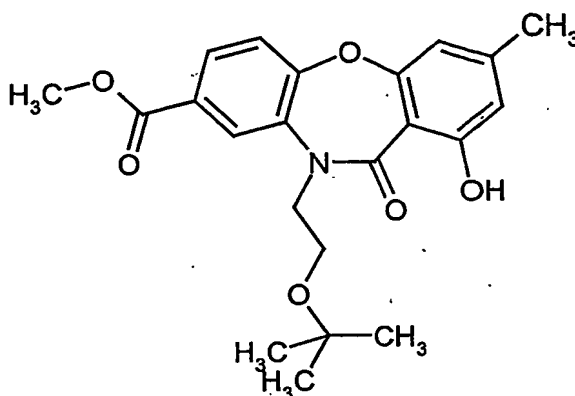
MS (ESI): m/z = 386 ($M+H$) $^+$.

20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.10 (s, 9H), 3.71 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.07 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.3 (s, br, 1H).

Beispiel 71A

10-(2-tert-Butoxyethyl)-1-hydroxy-3-methyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*][1,4]-oxazepin-8-carbonsäuremethylester



5

Eine Lösung aus 265mg (0.54 mmol) der Verbindung aus Beispiel 66A in 24 ml eines 1:1 Gemischs aus Ethanol und Ethylacetat wird mit 58 mg 10% Palladium auf Aktivkohle und 205 mg (3.3 mmol) Ammoniumformiat versetzt. Man rührt 2h bei Rückflusstemperatur. Nach Abkühlen auf RT wird über Celite filtriert und mit Ethanol gewaschen. Nach Abdampfen der flüchtigen Bestandteile nimmt man in Ethylacetat auf und wäscht mehrere Male mit Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einkondensiert. Man erhält 222 mg (99% d. Th.) des gewünschten Produkts.

15

LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.38$ min,

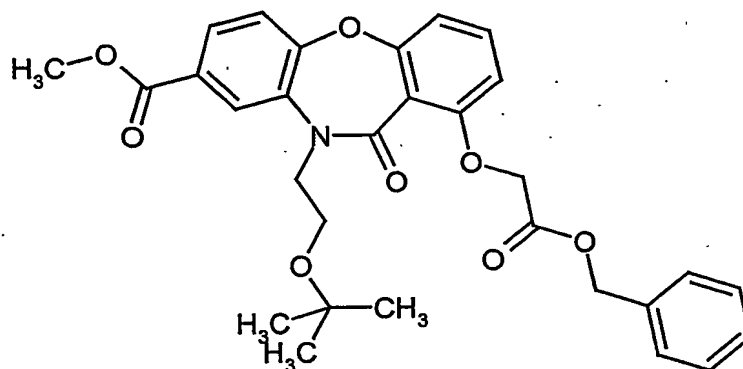
MS (ESI): $m/z = 400$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.08$ (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.3 (s, br, 1H).

20

Beispiel 72A

1-[2-(Benzyloxy)-2-oxoethoxy]-10-(2-tert-butoxyethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodi-benzo[*b,f*][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



5

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7A aus 211 mg (0.55 mmol) der Verbindung aus Beispiel 70A und 125 mg (0.55 mmol) Bromessigsäurebenzylester. Zur Aufreinigung chromatographiert man an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 1:0 bis 3:1) und erhält 279 mg (85% d. Th.) des Produkts.

10

LC-MS (Methode 2): $R_t = 4.08$ min,

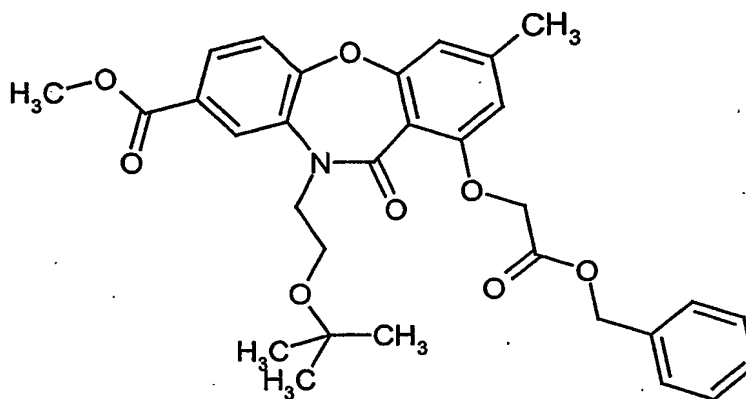
MS (ESI): $m/z = 534$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.07$ (s, 9H), 3.53 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.27 (s, 5H), 7.38 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.52 (s, 1H).

15

Beispiel 73A

1-[2-(Benzyloxy)-2-oxoethoxy]-10-(2-tert-butoxyethyl)-3-methyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



5

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7A aus 93 mg (0.48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 71A und 140 mg (0.58 mmol) Bromessigsäurebenzylester. Zur Aufreinigung chromatographiert man über eine Kieselgelsäule (Dichlormethan: Methanol 1:0 bis 3:1) und erhält 241 mg (92% d. Th.) des Produkts.

LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.72$ min,

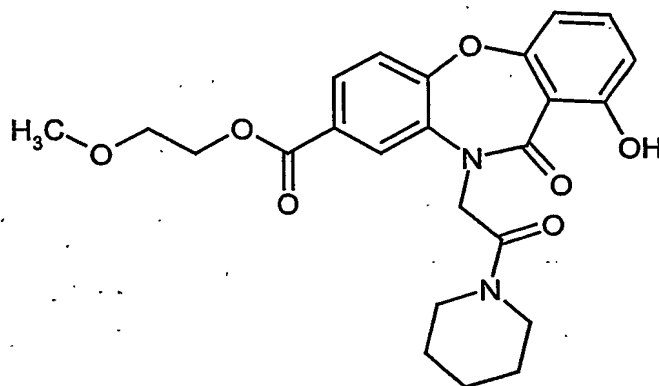
MS (ESI): $m/z = 548$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.07$ (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.29 (s, 5H), 7.39 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.52 (s, 1H).

15

Beispiel 74A

2-Methoxyethyl-1-hydroxy-11-oxo-10-[2-oxo-2-(1-piperidiny)ethyl]-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat



5

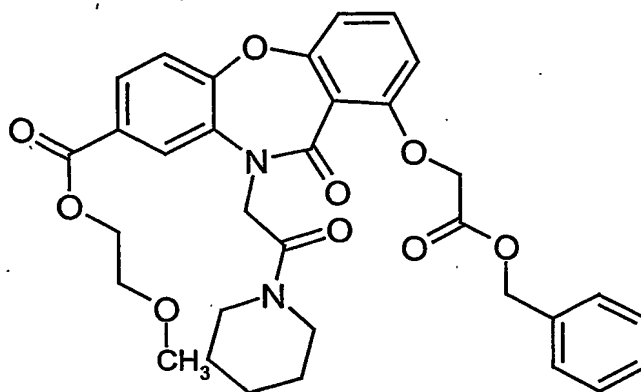
150 mg (0.46 mmol) 2-Methoxyethyl-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodi-benzo-
[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat werden in 6 ml DMF bei RT gelöst und mit 0.097 ml
(0.46 mmol) 1-(Bromoacetyl)piperidin und 126 mg (0.91 mmol) Kaliumcarbonat
10 versetzt. Es wird 10 Minuten bei RT und dann über Nacht bei 50°C nachgerührt. Zur
Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 1 ml Wasser verdünnt und mittels
präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhält 66 mg (27 % d. Th.) des
Produkts.

15 LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.59$ min

MS (ESIpos): $m/z = 455$ (M+H)⁺

Beispiel 75A

2-Methoxyethyl-1-[2-(benzyloxy)-2-oxoethoxy]-11-oxo-10-[2-oxo-2-(1-piperidinyl)-ethyl]-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat



5

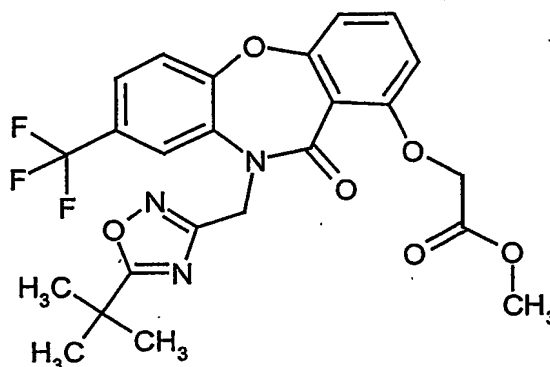
62 mg (0.12 mmol; 87 %ig.) 2-Methoxyethyl-1-hydroxy-11-oxo-10[2-oxo-2-(1-piperidinyl)ethyl]-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat werden in 6 ml DMF bei RT gelöst und mit 0.042 ml (0.18 mmol) Bromessigsäurebenzylester und 33 mg (0.24 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wird 10 min. bei RT und dann über Nacht bei 50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit 1 ml Wasser verdünnt und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhält 55.0 mg (71 % d. Th.) des Produkts.

15 LC-MS (Methode 4): $R_t = 4.30$ min

MS (ESIpos): $m/z = 603$ ($M+H$)⁺

Beispiel 76A

Methyl{[10-[(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-11-oxo-8-(trifluormethyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}acetat



5

94 mg (0.26 mmol) Methyl{[11-oxo-8-(trifluormethyl)-10,11-dihydrodi-benzo-
[b,f][1,4]oxazepin-1-yl] oxy}acetat werden in 5 ml DMF bei RT gelöst und mit
89 mg (0.51 mmol) 5-tert.-Butyl-3-(chlormethyl)-1,2,4-oxadiazol und 71 mg
10 (0.51 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wird 10 min. bei RT und dann 2 Stunden
bei 50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit Wasser/Acetonitril
verdünnt und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhält 103 mg
(79 % d. Th.) des Produkts.

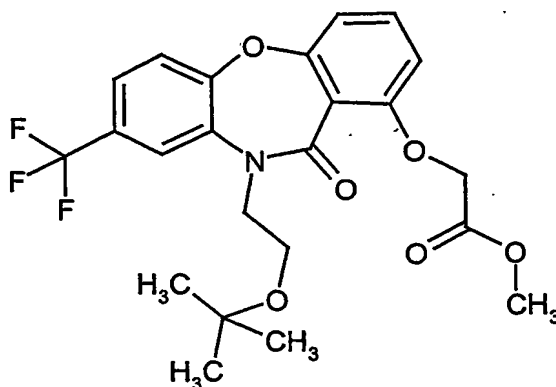
15 LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.90$ min

MS (ESIpos): $m/z = 506$ (M+H)⁺

Beispiel 77A

20 Methyl{[10-(2-tert-butoxyethyl)-11-oxo-8-(trifluormethyl)-10,11-dihydrodi-
benzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}acetat

- 97 -



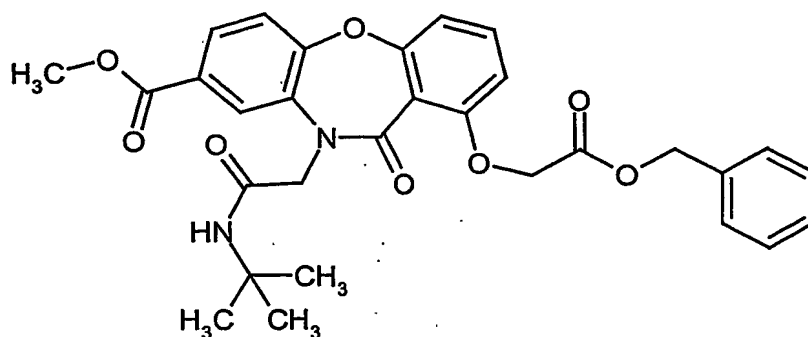
94 mg (0.26 mmol) Methyl[[11-oxo-8-(trifluormethyl)-10,11-dihydrodi-benzo[b,f]-
[1,4]oxazepin-1-yl] oxy}acetat werden in einem Gemisch aus 0.2 ml DMF und
5 4.0 ml Dioxan bei RT gelöst und mit 71 mg (0.51 mmol) Kaliumcarbonat und 8.5 mg
(0.05 mmol) Kaliumiodid versetzt. Man rührt 1 Stunde bei 60°C und versetzt
anschließend mit 93 mg (0.51 mmol) 2-(2-Bromethoxy)-2-methylpropan. Man rührt
über Nacht bei 100°C, gibt dann erneut 93 mg (0.51 mmol) 2-(2-Bromethoxy)-2-
methylpropan zu und rührt wieder bei 100°C über Nacht. Zur Aufarbeitung wird die
10 Reaktionslösung mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhält
33.0 mg (27 % d. Th.) des Produkts.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 4.00$ min

MS (ESIpos): $m/z = 468$ ($M+H$)⁺

Beispiel 78A

{[10-[2-(tert-Butylamino)-2-oxoethyl]-8-(methoxycarbonyl)-11-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



5

Zu 35 mg (0.071 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A in 3 ml Dichlormethan werden 10 mg (0.14 mmol) tert.-Butylamin und 4.4 (0.035 mmol) Dimethylaminopyridin und 20 mg (0.11 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid gegeben. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird per präparativer HPLC (Methode 11) zu 14 mg (37% d. Th.) Produkt gereinigt.

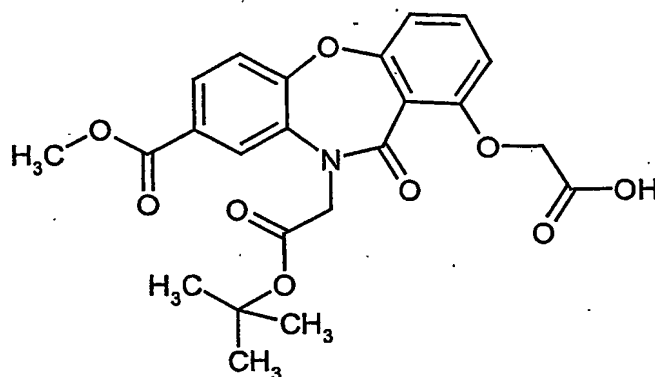
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.9$ min,

MS (ESI): $m/z = 547$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.27$ (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.65 (AB-Signal, 2H), 4.90 (AB-Signal, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.32 (s, 4H), 7.44 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.96 (d, 1H).

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

5 {[10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-8-(methoxycarbonyl)-11-oxo-10,11-dihydrodi-
benzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



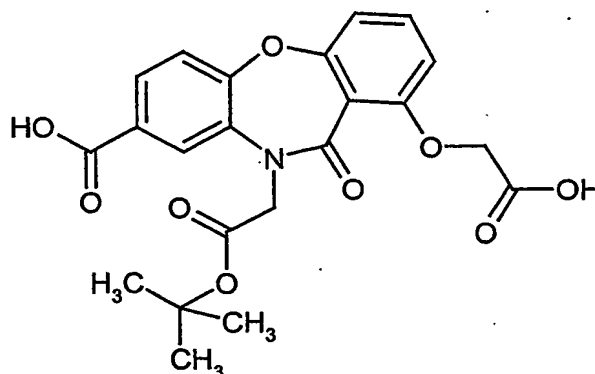
10 0.10 g (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 3 ml Chloroform wird mit
2.1 mg Trimethylsilylchlorid (0.020 mmol) und 2.9 mg Natriumiodid (0.020 mmol)
versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird mit 20 ml
Ethylacetat verdünnt und dreimal mit je 20 ml 1N Salzsäure extrahiert. Die
organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des
Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man einen Rückstand, der per
15 präparativer HPLC (Methode 11) zu 75 mg (84% d. Th.) Produkt gereinigt wird.

MS (ESI): $m/z = 458 (M+H)^+$.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMOS- d_6): $\delta = 1.38$ (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.68 (s,
2H), 6.80 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.96 (d,
1H).

Beispiel 2

10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-1-(carboxymethoxy)-11-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäure



5

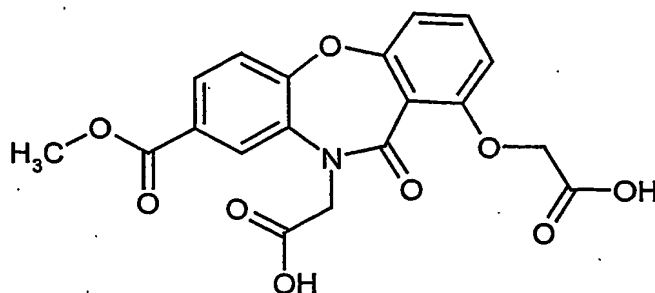
0.27 g (0.53 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 2.5 ml Methanol werden mit 30 mg (0.53 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 15 ml Ethylacetat gegossen und dreimal mit je 20 ml 1 N Natriumhydroxidlösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen werden mit konz. Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 20 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man 0.17 g (65% d. Th.) Produkt.

MS (ESI): $m/z = 444 (M+H)^+$.
15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.38$ (2, 9H), 4.64-4.74 (m, 4H), 6.84 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 13.0 (br. s, 2H).

Beispiel 3

20 [1-(Carboxymethoxy)-8-(methoxycarbonyl)-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-yl]essigsäure

- 101 -



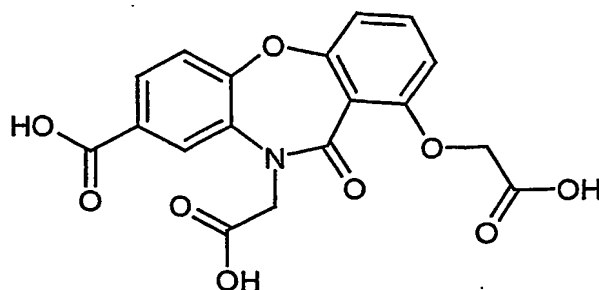
0.10 g (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 3 ml Methylenchlorid werden mit 60 μ l (88 mg, 0.78 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und bei Raumtemperatur
 5 zwei Tage gerührt. Die Mischung wird auf 15 ml Ethylacetat gegossen und dreimal mit je 20 ml 1 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man einen Rückstand, der per präparativer HPLC (Methode 11) zu 26 mg (32% d. Th.) Produkt gereinigt wird.

MS (ESI): $m/z = 402$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.84$ (s, 3H), 4.55-4.85 (m, 4H), 6.83, (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 13.0 (br. s, 2 H).

Beispiel 4

1-(Carboxymethoxy)-10-(carboxymethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-8-carbonsäure



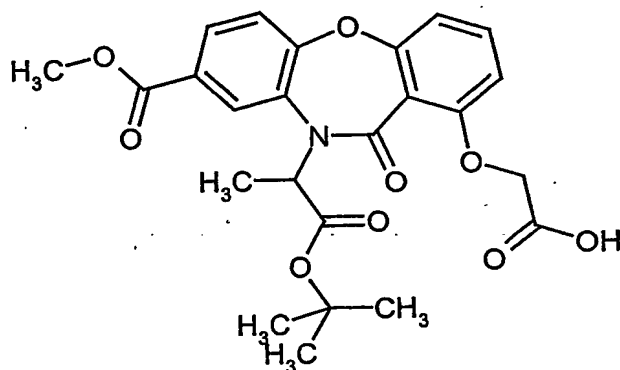
50 mg (0.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 1 ml Dioxan und 300 µl Wasser werden mit 11 mg (0.19 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 10 ml Ethylacetat gegossen und dreimal mit je 10 ml 1N Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über
5 Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird per präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt, und man erhält 12 mg (29% d. Th.) Produkt.

MS (ESI): $m/z = 388 (M+H)^+$.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.5\text{--}4.8$ (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 13.1 (br. s, 3H).

Beispiel 5

15 (R,S)-{[10-(2-tert-Butoxy-1-methyl-2-oxoethyl)-8-(methoxycarbonyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



20 Eine Lösung aus 16 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A in 1 ml THF wird unter Argon mit 1.5 mg 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt und für 2 h in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Es wird über Celite abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und im Vakuum einkondensiert. Man erhält 10 mg (71% d. Th.) des Produkts.

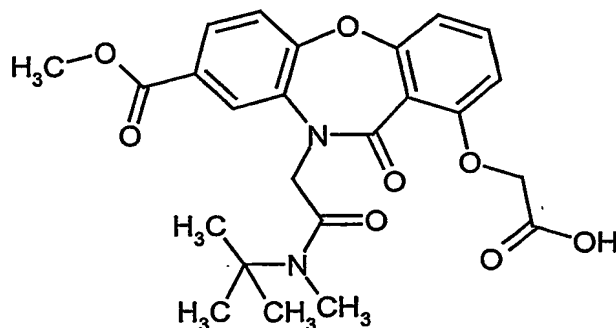
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.7$ min,

MS (ESI): $m/z = 472$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.36, 1.40 (2xs, 9H), 1.48, 1.52 (2xd, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.89 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 13.05 (s_{br}, 1H).

Beispiel 6

{[10-{2-[tert-Butyl(methyl)amino]-2-oxoethyl}-8-(methoxycarbonyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



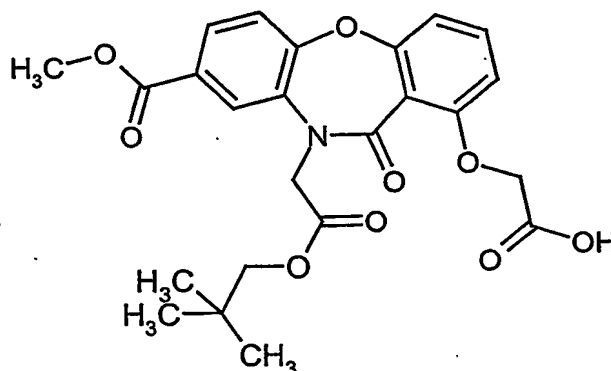
Aus 75 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A erhält man nach dem für Beispiel 5 beschriebenen Verfahren einen Feststoff, der aus Dichlormethan/Diethylether kristallisiert wird. Man erhält 28 mg (45% d. Th.) des Produkts.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.47$ min,

MS (ESI): $m/z = 471$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 7

((8-(Methoxycarbonyl)-10-[2-(neopentyloxy)-2-oxoethyl]-11-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl}oxy)essigsäure



5

Aus 60 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A erhält man nach dem für Beispiel 5 beschriebenen Verfahren einen Feststoff, der aus Diethylether kristallisiert wird. Man erhält 30 mg (60% d. Th.) des Produkts.

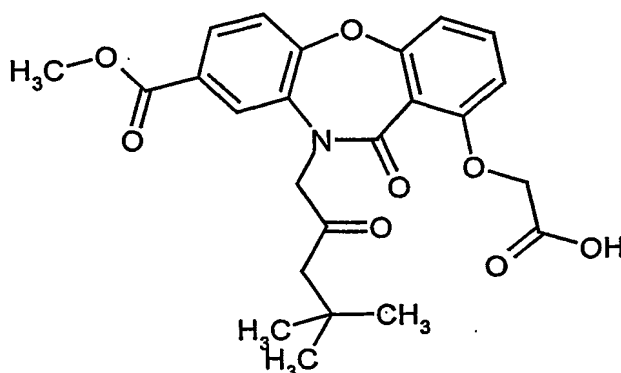
10

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.70$ min,

MS (ESI): $m/z = 472$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 8

{[10-(4,4-Dimethyl-2-oxopentyl)-8-(methoxycarbonyl)-11-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



15

Eine Lösung aus 284 mg (0.52 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A in 26 ml Ethylacetat:Ethanol 1:1 wird unter Argon mit 197 mg (3.1 mmol) Ammoniumformiat und 111 mg 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt. Man rührt 3 h bei 80°C
5 Ölbadtemperatur, lässt auf RT abkühlen und filtriert über Celite. Das Filtrat wird mit Ethylacetat verdünnt und mit 0.1 M Salzsäure gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einkondensiert. Man erhält 222 mg (80% d. Th) des gewünschten Produkts.

10 LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.59$ min,

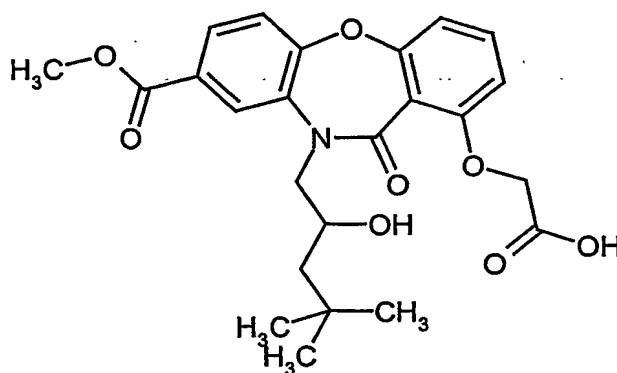
MS (ESI): $m/z = 456$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.02$ (s, 9H), 2.38 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 12.97 (s, br, 1H).

15

Beispiel 9

(R,S)-1 {[10-(2-(4,4-Dimethyl-2-hydroxypentyl)-2-oxoethyl)-8-(methoxycarbonyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



20

Eine Lösung von 50 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8 in 2 ml Methanol wird über einen Zeitraum von 24 h portionsweise mit 35 mg Natriumborhydrid versetzt. Man gibt nach beendeter Reaktion 20 ml Ethylacetat zu, wäscht

mit Wasser und trocknet die vereinigten organischen Extrakte mit Magnesiumsulfat. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat:Cyclohexan 1:1). Man erhält 18 mg (35% d. Th.) des gewünschten Produkts.

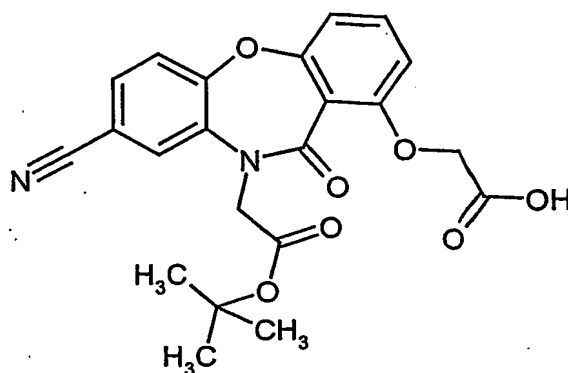
5

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.25$ min,

MS (ESI): $m/z = 458$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 10

10 { [10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-8-cyano-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-1-yl]oxy } essigsäure



100 mg (0.21 mmol) tert-Butyl-[1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-8-cyano-11-oxo-11H-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-yl]acetat werden in 5 ml Trichlormethan bei RT gelöst und mit 22 mg (0.21 mmol) Chlortrimethylsilan und 31 mg (0.21 mmol) Natriumiodid versetzt. Man rührt über Nacht unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 ml 1 N Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in DMSO gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhält 36 mg (40 % d. Th.) des Produkts.

15

20

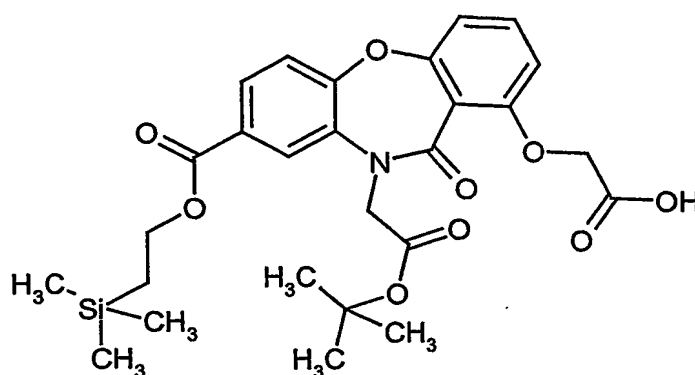
LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.41$ min

MS (ESIpos): $m/z = 425$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.34 (s, 9H), 4.49-4.88 (m, 4 H), 6.86 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 8.01 (s, 1H), 13.00 (s_{br} , 1 H).

Beispiel 11

- 5 [(10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-8-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}carbonyl}-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl)oxy]essigsäure



- 10 70 mg (0.12 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat werden in 3 ml Trichlormethan bei RT gelöst und mit 13 mg (0.12 mmol) Chlortrimethylsilan und 17 mg (0.12 mmol) Natriumiodid versetzt. Man rührt 3 Stunden unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 ml 1 N Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in DMSO gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhält 36 mg (56 % d. Th.) des Produkts.

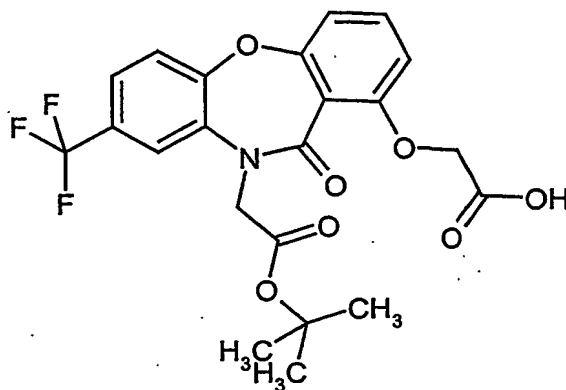
LC-MS (Methode 7): R_t = 4.26 min

- 20 MS (ESIpos): m/z = 544 ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.01 (s, 9 H), 1.01 (t, 2H), 1.35 (s, 9H), 4.31 (t, 2H), 4.49-4.71 (m, 4 H), 6.80 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 7.36-7.48 (m, 2 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.89 (s, 1H), 12.94 (s_{br} , 1 H).

Beispiel 12

{[10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-8-(trifluormethyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



5

200 mg (0.38 mmol) tert-Butyl-[1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-11-oxo-8-trifluormethyl)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]acetat werden in 5 ml Trichlormethan bei RT gelöst und unter Argon mit 42 mg (0.38 mmol) Chlortrimethylsilan und 57 mg (0.38 mmol) Natriumiodid versetzt. Man rührt über Nacht unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 ml Ammoniumchloridlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhält 130 mg (72 % d. Th.) des Produkts.

15

LC-MS (Methode 4): $R_t = 4.20$ min

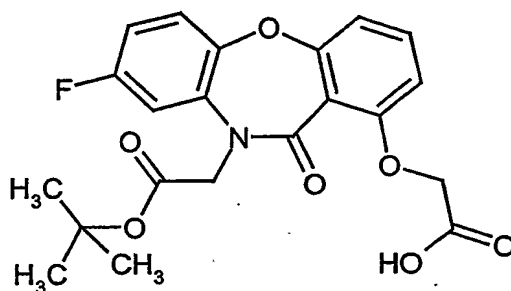
MS (ESIpos): $m/z = 468$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.35$ (s, 9 H), 4.59-4.84 (m, 4 H), 6.86 (d, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.45 (t, 2 H), 7.60 (s, 2 H), 7.84 (s, 1H), 13.00 (s_{br}, 1 H)

20

Beispiel 13

{[10-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethyl)-8-fluor-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



5

150 mg (0.32 mmol) [1-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethoxy)-8-fluor-11-oxodibenzo[b,f]-[1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]essigsäure-tert.-butylester werden in 5 ml wasserfreiem Chloroform gelöst, mit 10.3 mg (0.1 mmol) Chlortrimethylsilan und 14.3 mg (0.1 mmol) Natriumiodid versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Daraufhin wird mit Dichlormethan verdünnt und einmal mit 1N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 11). Dabei werden 57.8 mg (43% d. Th.) Produkt erhalten.

15

HPLC (Methode 8): $R_t = 4.52$ min

MS (DCI): $m/z = 418$ ($M+H$)⁺

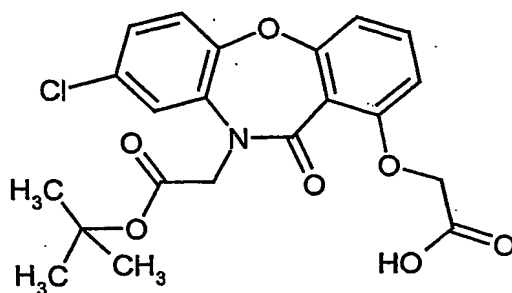
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.52$ (s, 9 H), 4.31 (d, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 4.81 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.89-7.00 (m, 3 H), 7.23 (m, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 12.62 (s_{br}, 1 H)

20

Beispiel 14

{[10-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethyl)-8-chlor-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure

- 110 -



200 mg (0.41 mmol) [1-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethoxy)-8-chlor-11-oxodibenzo[b,f]-
 [1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]essigsäure-tert.-butylester werden in 5 ml wasserfreiem
 5 Chloroform gelöst, mit 22.2 mg (0.2 mmol) Chlortrimethylsilan und 30.6 mg
 (0.2 mmol) Natriumiodid versetzt und 7 Stunden unter Rückfluss gerührt. Daraufhin
 wird mit Dichlormethan verdünnt und einmal mit 1N Salzsäure gewaschen. Die
 organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.
 Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 11). Dabei werden 90 mg
 10 (51% d. Th.) Produkt erhalten.

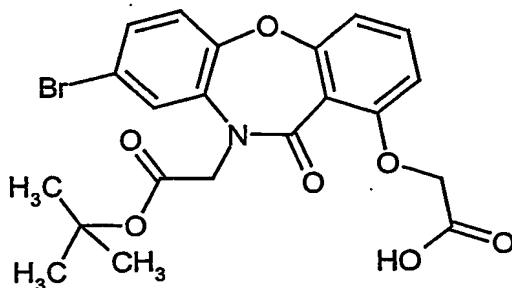
HPLC (Methode 8): $R_t = 4.62$ min

MS (DCI): $m/z = 434$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.51$ (s, 9 H), 4.34 (d, 1 H), 4.76-4.78 (m, 3 H),
 15 6.84 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 7.18-7.23 (m, 3 H), 7.44 (t, 1 H), 12.6 (s_{br}, 1 H)

Beispiel 15

[8-Brom-1-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11*H*)-
 20 yl]essigsäure



100 mg (0.19 mmol) [8-Brom-1-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)-11-oxodibenzo[b,f]-[1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]essigsäure-tert.-butylester werden in 2 ml wasserfreiem Chloroform gelöst, mit 2.1 mg (0.02 mmol) Chlortrimethylsilan und 28 mg (0.19 mmol) Natriumiodid versetzt und 7 Stunden unter Rückfluss gerührt. Daraufhin wird mit Dichlormethan verdünnt und einmal mit 1N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 11). Dabei werden 48 mg (53% d. Th.) Produkt erhalten.

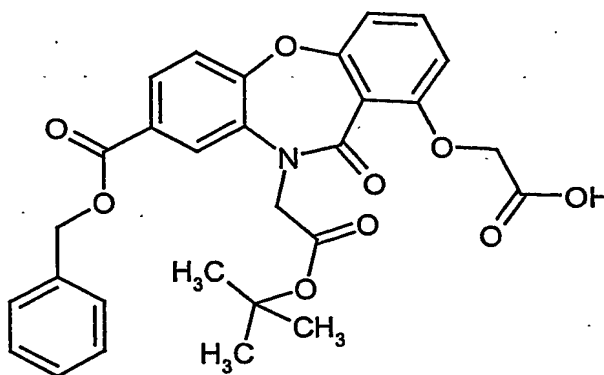
HPLC (Methode 9): $R_t = 4.74$ min

MS (DCI): $m/z = 478$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (s, 9 H), 4.59 (d, 1 H), 4.71-4.79 (m, 3 H), 6.83 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.31-7.48 (m, 3 H), 7.69 (d, 1 H), 13.06 (s_{br}, 1 H)

Beispiel 16

{[8-[(Benzyloxy)carbonyl]-10-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodi-
benzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



100 mg (0.17 mmol) Benzyl-1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat werden in 3 ml Trichlormethan bei RT gelöst und mit 18 mg (0.17 mmol) Chlortrimethylsilan

und 25 mg (0.17 mmol) Natriumiodid versetzt. Man rührt 4 Stunden unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 ml 1 N Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhält
5 36 mg (56 % d. Th.) des Produkts.

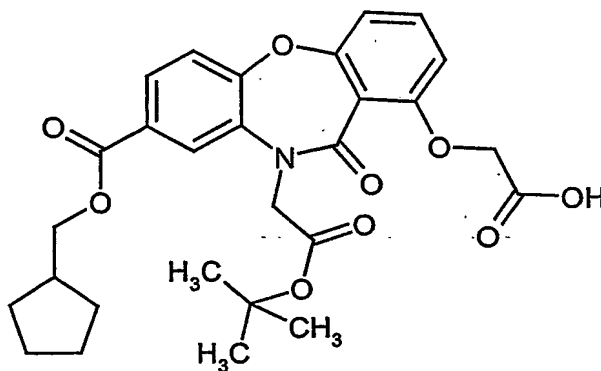
LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.17$ min

MS (ESIpos): $m/z = 534$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.35$ (s, 19H), 4.50-4.76 (m, 4H), 5.33 (dd, 2H), 6.83 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.31-7.54 (m, 7 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1H),
10 13.08 (s_{br}, 1 H).

Beispiel 17

({10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-8-[(cyclopentylmethoxy)carbonyl]-11-oxo-10,11-
15 dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl}oxy)essigsäure



150 mg (0.26 mmol) Cyclopentylmethyl-1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert-
20 butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat
werden in 3 ml Trichlormethan bei RT gelöst und mit 28 mg (0.26 mmol) Chlor-
trimethylsilan und 39 mg (0.26 mmol) Natriumiodid versetzt. Man rührt 2 Stunden
unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1
ml 1 N Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt. Der

Rückstand wird in Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhält 104 mg (76 % d. Th.) des Produkts.

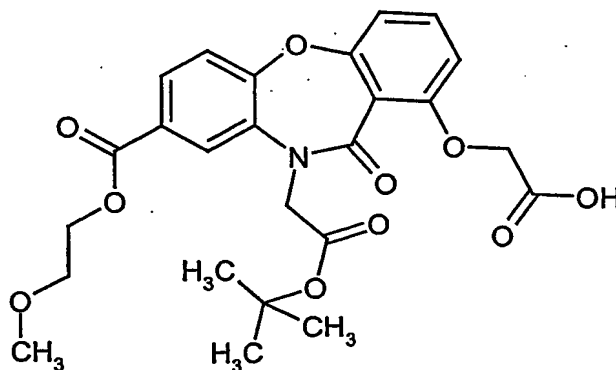
LC-MS (Methode 7): $R_t = 4.13$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 526$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.12-1.81$ (m, 17H), 2.19-2.43 (m, 1h), 4.15 (t, 2H), 4.52-4.79 (m, 4 H), 4.52- 4.74 (m, 4H), 6.84 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.42-7.52 (m, 2 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.82 (d, 1H), 12.98 (s_{br}, 1 H).

10 **Beispiel 18**

({10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-8-[(2-methoxyethoxy)carbonyl]-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl}oxy)essigsäure



15

100 mg (0.18 mmol) 2-Methoxyethyl-1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat werden in 3 ml Trichlormethan bei RT gelöst und mit 19 mg (0.18 mmol) Chlortrimethylsilan und 27 mg (0.18 mmol) Natriumiodid versetzt. Man rührt über Nacht unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 ml 1 N Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhält 80 mg (88 % d. Th.) des Produkts.

20

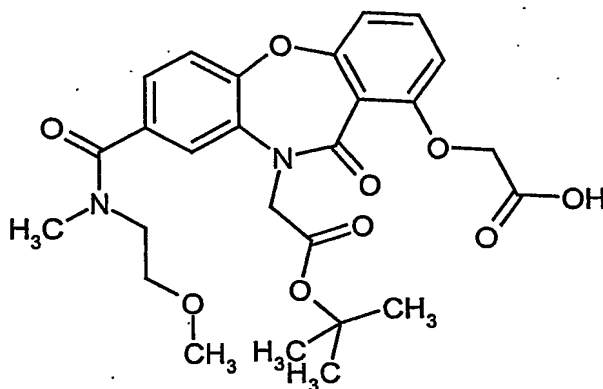
LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.47$ min

MS (ESIpos): $m/z = 502$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.40$ (s, 9H), 3.34 (s, 3H), 3.63 (t, 3H), 4.31-4.45 (m, 2 H), 4.52- 4.74 (m, 4H), 6.85 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.42-7.53 (m, 2 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.95 (s, 1H), 12.97 (s_{br}, 1 H).

Beispiel 19

[(10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-8-{[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]carbonyl}-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl)oxy]essigsäure



150.0 mg (0.263 mmol) tert.-Butyl-[1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-8-{[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]carbonyl}-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]-acetat werden in 6 ml Trichlormethan bei RT gelöst und mit 29 mg (0.26 mmol) Chlortrimethylsilan und 39 mg (0.26 mmol) Natriumiodid versetzt. Man rührt 4 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 11) (Säulenmaterial: YMC GEL ODS AQ S 5/15 µm; Laufmittel: Acetonitril-Wasser Gradient 10:90 -> 90:10; Wasser + 0.1% Salzsäure) gereinigt. Die Feinreinigung erfolgt über eine Kieselgel-Fritte (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol 5:1) Man erhält 50 mg (36 % d. Th.) des Produkts.

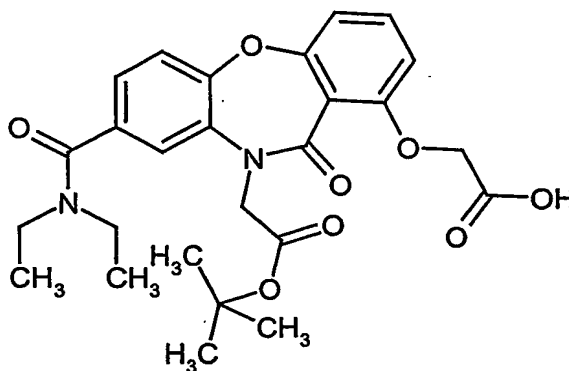
LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.19$ min

MS (ESIpos): $m/z = 515 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.35$ (s, 9 H), 2.82-4.79 (m, 10 H), 4.47-4.78 (m, 4 H), 6.78 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.36-7.50 (m, 3 H).

5 Beispiel 20

((10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-8-[(diethylamino)carbonyl]-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl}oxy)essigsäure



10

59 mg (0.11 mmol) tert.-Butyl-[1-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-8-[(diethylamino)-carbonyl]-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11*H*)-yl]acetat werden in 6 ml Tri-chlormethan bei RT gelöst und mit 12 mg (0.11 mmol) Chlortrimethylsilan und 16 mg (0.11 mmol) Natriumiodid versetzt. Man rührt 4 Stunden unter Rückfluß.

15 Nach dem Abkühlen wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 ml 1 N Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird in Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 11) (Laufmittel: Acetonitril-Wasser Gradient 10:90 -> 90:10; Wasser + 0.1% Salzsäure) gereinigt. Die Feinreinigung erfolgt über eine Kieselgel-Fritte (Laufmittel: Methylen-
20 chlorid/Methanol 5:1) Man erhält 30 mg (56 % d. Th.) des Produkts.

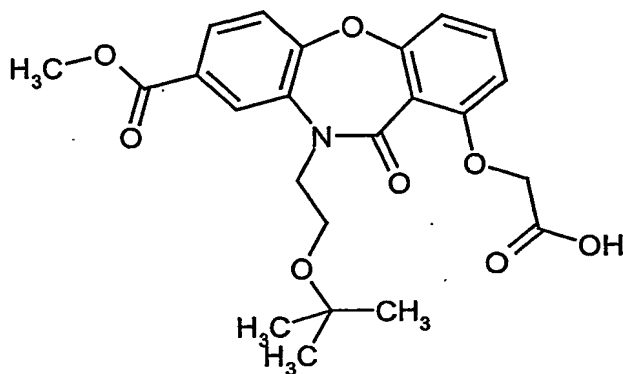
LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.40$ min

MS (ESIpos): $m/z = 499 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.07 (s_{br} , 6 H), 1.34 (s, 9H), 3.21-3.52 (m, 4 H), 4.33 (s, 2 H), 4.60 (d, 1 H), 4.84 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.30-7.47 (m, 3 H).

5 Beispiel 21

{[10-(2-tert-Butoxyethyl)-8-(methoxycarbonyl)-11-oxo-10,11-dihydrodi-benzo[b,f]-[1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



10

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 8 aus 72 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 72A. Man erhält 59 mg (99 % d. Th.) des gewünschten Produkts.

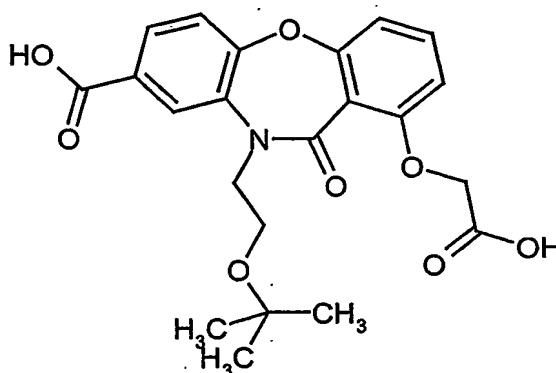
LC-MS (Methode 2): R_t = 3.60 min,

15 MS (ESI): m/z = 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.08 (s, 9H), 3.58 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.49 (s, 1H).

Beispiel 22

10-(2-tert-Butoxyethyl)-1-(carboxymethoxy)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäure



5

Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift aus Beispiel 2 aus 28 mg (0.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21 und 0.09 ml (0.18 mmol) 2 M Lithiumhydroxidlösung. Man erhält 23 mg (84% d. Th.) des gewünschten Produkts.

10

LC-MS (Methode 7): $R_t = 2.69$ min,

MS (ESI): $m/z = 430$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.08$ (s, 9H), 3.55 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 13.03 (s, br, 1H).

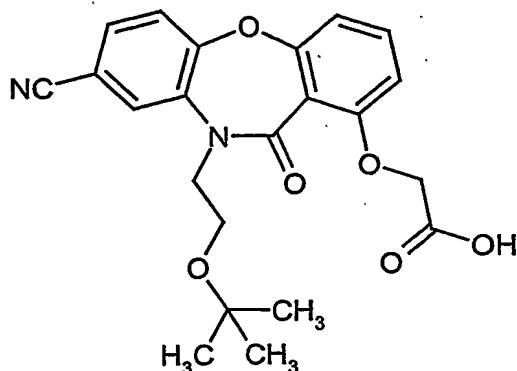
15

Beispiel 23

{[10-(2-tert-Butoxyethyl)-8-cyano-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure

20

- 118 -

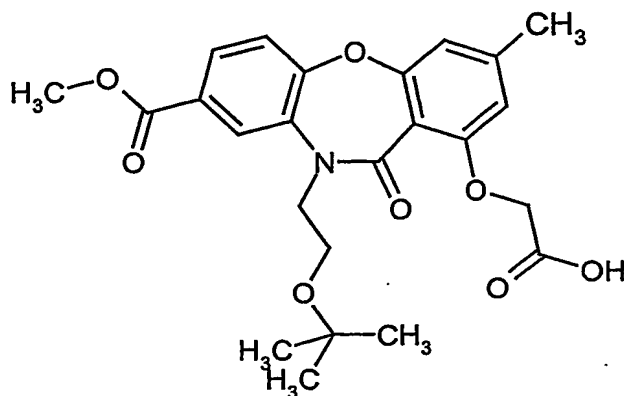


5 Eine Lösung aus 49 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 65A in 1 ml THF:Methanol 1:1 wird mit 0.06 ml (0.12 mmol) einer 2 M Lithiumhydroxidlösung in Wasser versetzt. Man rührt 30 min bei 60°C Ölbadtemperatur, verdünnt mit 10 ml Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit verdünnter Salzsäure und Wasser. Man trocknet über Magnesiumsulfat und kondensiert die flüchtigen Bestandteile im Vakuum ab. Man erhält 46 mg (98% d. Th.) des gewünschten Produkts.

10 LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.06$ min,
MS (ESI): $m/z = 411$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 24

15 {[10-(2-tert-Butoxyethyl)-8-(methoxycarbonyl)-3-methyl-11-oxo-10,11-dihydrodi-benzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 8 aus 270 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 73A. Man erhält 220 mg (95 % d. Th.) des gewünschten Produkts.

5 LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.77$ min,

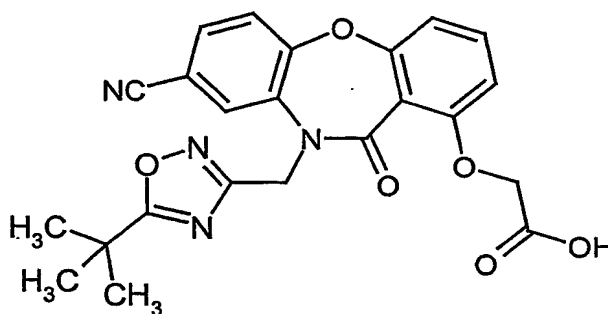
MS (ESI): $m/z = 458$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.10$ (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.53 (s, 1H).

10

Beispiel 25

({10-[(5-tert-Butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-8-cyano-11-oxo-10,11-dihydrodi-benzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl}oxy)essigsäure



15

Eine Lösung aus 23 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 67A in 1 ml Dichlormethan wird mit 8.5 mg (0.06 mmol) Kaliumtrimethylsilanolat versetzt. Man rührt 1 h bei RT, verdünnt mit 5 ml Dichlormethan und wäscht die organische Phase mit verdünnter Salzsäure und Wasser. Man trocknet über Magnesiumsulfat und kondensiert die flüchtigen Bestandteile im Vakuum ab. Man erhält 20 mg (90% d. Th.) des gewünschten Produkts.

20

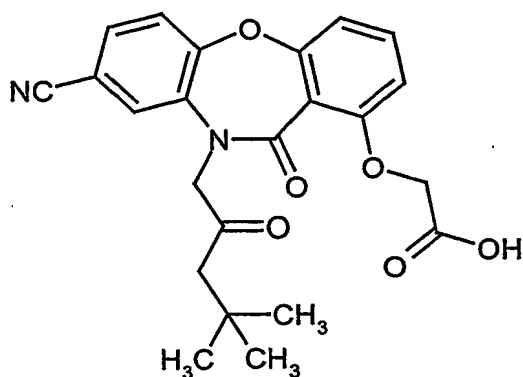
LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.12$ min,

25 MS (ESI): $m/z = 411$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.33 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 5.30 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).

5 Beispiel 26

{[8-Cyano-10-(4,4-dimethyl-2-oxopentyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



- 10 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 25 aus 107 mg (0.25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 68A. Man erhält 81 mg (77% d. Th.) des gewünschten Produkts.

LC-MS (Methode 10): R_t = 2.18 min,

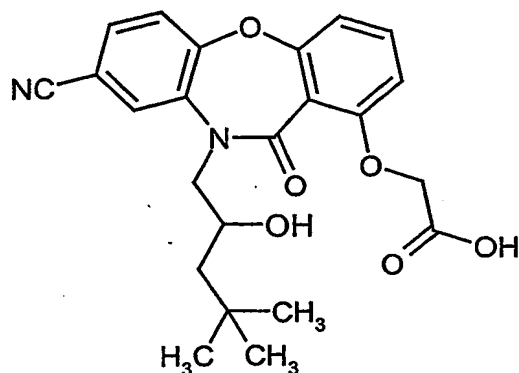
- 15 MS (ESI): m/z = 423 ($\text{M}+\text{H}^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.98 (s, 9H), 2.37 (d, 1H), 2.46 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.89 (d, 1H).

20 Beispiel 27

(R,S)-{[8-Cyano-10-(2-hydroxy-4,4-dimethylpentyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure

- 121 -



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 9 aus 74 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26. Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 11). Man erhält 5 mg (7% d. Th.) des gewünschten Produkts.

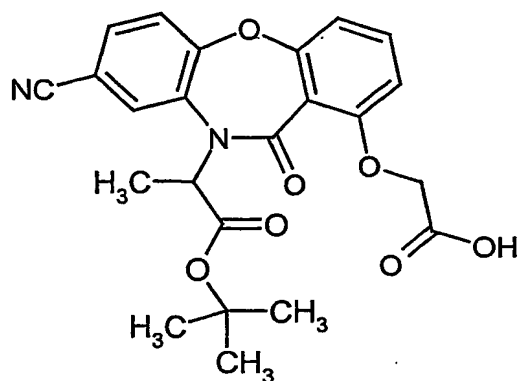
LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.82$ min,

MS (ESI): $m/z = 425$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$, 1.03 (2xs, 9H), 1.46 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.30 – 7.65 (m, 3H), 8.24 (s, 1H).

Beispiel 28

(R,S)-{[10-(2-tert-Butoxy-1-methyl-2-oxoethyl)-8-cyano-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 25 aus 40 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 69A. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Cyclohexan:Ethylacetat 1:1). Man erhält 35 mg (88% d. Th.) des Produkts.

5 LC-MS (Methode 7): $R_t = 2.99$ min,

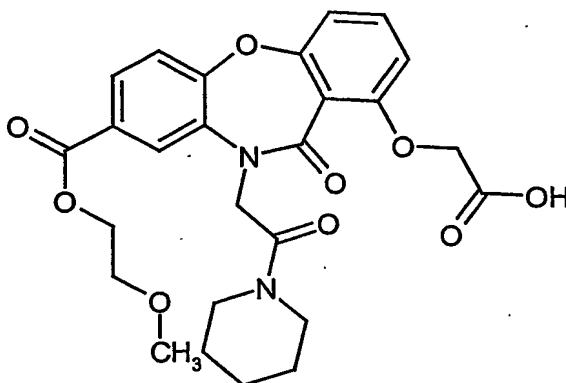
MS (ESI): $m/z = 439$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.36$ (s, 9H), 1.67 (d, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.62, 4.90 (2xq, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.88, 7.93 (2xs, 1H).

10

Beispiel 29

({8-[(2-Methoxyethoxy)carbonyl]-11-oxo-10-[2-oxo-2-(1-piperidinyl)ethyl]-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl}oxy)essigsäure



15

40.0 mg (0.066 mmol) 2-Methoxyethyl-1-[2-(benzyloxy)-2-oxoethoxy]-11-oxo-10-[2-oxo-2-(1-piperidinyl)ethyl]-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxylat werden in 4 ml eines Gemisches aus Essigsäureethylester/Ethanol 1:1 gelöst. Man gibt 14 mg (0.01 mmol) 10 %iges Palladium auf Kohle und 25 mg (0.40 mmol) Ammoniumformiat zu und rührt 3 Stunden bei 80°C. Nach dem Abkühlen der Mischung wird der Katalysator über Celite abfiltriert und mit Ethanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand wird in 5 ml Trichlormethan aufgenommen und mit 1 ml 1 N Salzsäure versetzt. Man saugt über

20

eine Natriumsulfat-Kartusche ab und engt im Vakuum ein. Man erhält 34 mg (99 % d. Th.) des Produkts.

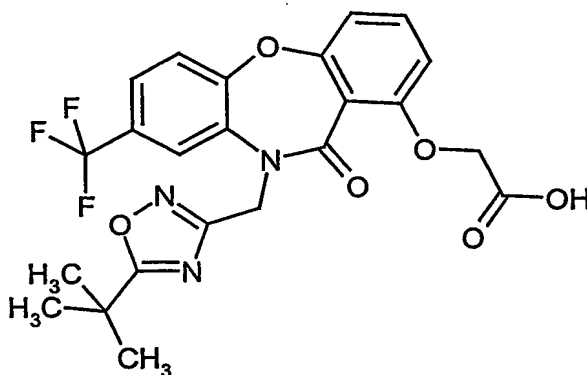
LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.22$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 513$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.38$ - 1.72 (m, 6 H), 3.11 - 3.71 (m, 6 H), 4.37 (d, 2 H), 4.58 - 5.12 (m, 4 H), 6.79 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.31 - 7.54 (m, 2 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.91 (s, 1H), 13.02 (s_{br}, 1 H)

10 Beispiel 30

{[10-[(5-*tert*-Butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-11-oxo-8-(trifluormethyl)-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



15

80 mg (0.158 mmol) Methyl{[10-[(5-*tert*-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-11-oxo-8-(trifluormethyl)-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}acetat werden in 8 ml THF bei RT gelöst und mit 5 mg (0.19 mmol) Lithiumhydroxid, in 1 ml Wasser gelöst, versetzt. Man rührt 3 Stunden bei RT und reinigt das Reaktionsgemisch anschließend mittels präparativer HPLC (Methode 11). Man erhält 60 mg (77 % d. Th.) des Produkts.

20

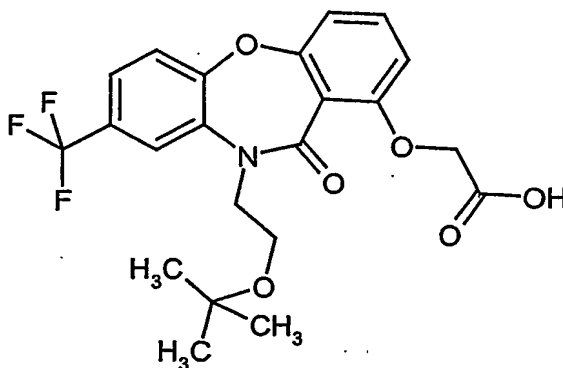
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.80$ min

MS (ESIpos): $m/z = 492$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.32 (s, 9 H), 4.70 (d, 2 H), 5.40 (dd, 2 H), 6.84 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 7.60 (s, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 12.98 (s_{br} , 1 H)

Beispiel 31

- 5 {[10-(2-tert-Butoxyethyl)-11-oxo-8-(trifluormethyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



- 32 mg (0.07 mmol) Methyl{[10-(2-tert-butoxyethyl)-11-oxo-8-(trifluormethyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}acetat werden in 5 ml THF bei RT
10 gelöst und mit 2 mg (0.08 mmol) Lithiumhydroxid, in 1 ml Wasser gelöst, versetzt. Man rührt 1 Stunde bei RT und reinigt das Reaktionsgemisch anschließend mittels präparativer HPLC (Methode 11). Man erhält 26 mg (83 % d. Th.) des Produkts.

- 15 LC-MS (Methode 7): R_t = 3.50 min

MS (ESIpos): m/z = 454 ($\text{M}+\text{H}^+$)

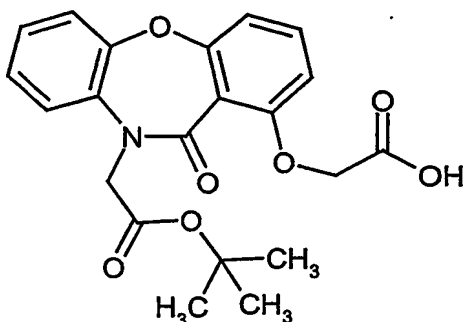
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.06 (s, 9 H), 3.39-3.99 (m, 3 H), 4.15-4.35 (m, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.37-7.57 (m, 3 H), 8.33 (s, 1 H), 13.02 (s_{br} , 1 H).

20

Beispiel 32

{[10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure

- 125 -



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 1 mit dem Ausgangsmaterial 1-Fluor-2-nitrobenzol.

5

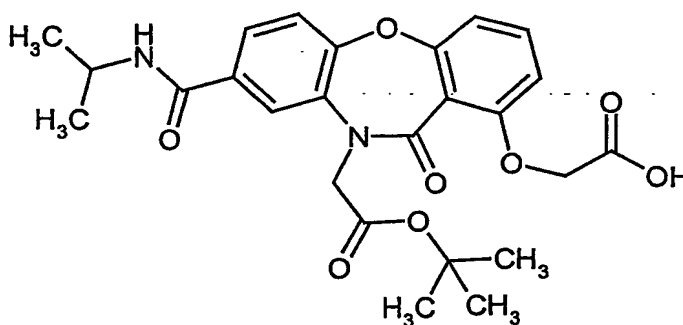
MS (ESI): $m/z = 400.0$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.37$ (s, 9H), 4.54-4.72 (m, 4H), 6.81 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 3H).

10

Beispiel 33

({10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-8-[(isopropylamino)carbonyl]-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl}oxy)essigsäure



15

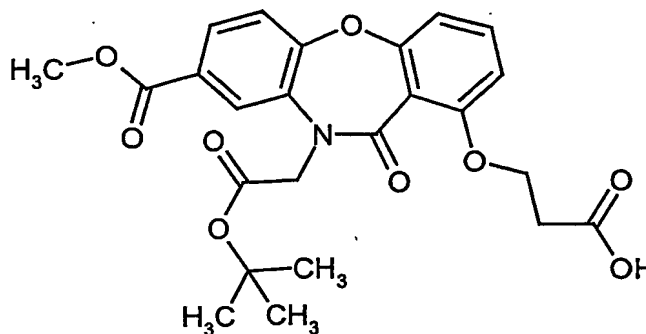
Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 1 mit dem Ausgangsmaterial 4-Chlor-*N*-iso-propyl-3-nitrobenzamid.

MS (ESI): $m/z = 458.2$ ($M+H$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.11-1.17 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 4.04. (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.69 (AB-Signal, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

5 **Beispiel 34**

3-{[10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-8-(methoxycarbonyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}propionsäure



10

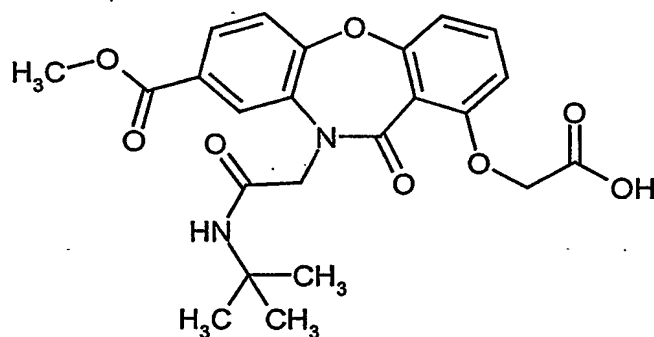
0.10 g (0.25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A in 3 ml Dimethylformamid werden mit 20 mg (0.28 mmol) β -Propiolacton und 0.038 mg (0.28 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 1 h auf 60°C erhitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es werden erneut 20 mg (0.28 mmol) β -Propiolacton dazugegeben und eine
15 weitere Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Ethylacetat und 5 ml Wasser wird die organische Phase mit 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird per präparativer HPLC (Methode 11) zu 3 mg (3% d. Th.) Produkt gereinigt.

20

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.6 min,
MS (ESI): m/z = 472.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 35

{[10-[2-(tert-Butylamino)-2-oxoethyl]-8-(methoxycarbonyl)-11-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



5

10

Zu 14 mg (0.026 mmol) der Verbindung aus Beispiel 78A in 10 ml Tetrahydrofuran werden 1.4 mg Palladium auf Kohle (0.013 mmol) gegeben, und die Mischung wird über Nacht bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und zurückbleiben 10.5 mg (77% d. Th.) Produkt.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.29$ min,

MS (ESI): $m/z = 457$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.35$ (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 4.52 (AB-Signal, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.96 (s, 1H).

15

B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

5

Isolierung der löslichen Form der Aminopeptidase N aus humanem Plasma

Humanes Blutplasma (Sigma, St. Louis, USA) wird fraktioniert mittels Ammoniumsulfat-Fällung. Mehr als 80 % der totalen Aminopeptidase N Aktivität wird in der
10 Fraktion 50-70 % Sättigung gefunden. Nach Zentrifugation bei 10.000g, wird das Pellet in Puffer T (20mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM Magnesiumsulfat, 0.1 M Ethylen-diamintetraacetat und 200 mM Natriumchlorid) resuspendiert. Die resultierende Proteinlösung wird erneut bei 10.000 g zentrifugiert und auf einer Sephadex G-25 (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden) entsalzt. Die Säule wird mit Puffer T
15 äquilibriert.

Die entsalzte Fraktion wird auf eine Affinitätschromatographie-Säule geladen. Diese wird durch Kopplung von monoklonalem Anti-CD13 Maus Antikörper (Acris SM1070P, Bad Nauheim, Deutschland) an einer N-Hydroxysuccinimid-aktivierten
20 HiTrap Säule (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden) präpariert. Die Säule wird mit Puffer T äquilibriert.

Nach dem Probenauftrag wird die Säule mit dem 5-fachen Säulen Volumen Puffer T gewaschen. Gebundene Aminopeptidase N wird mit Elutionspuffer (100 mM Glyzin und 0.5 M Natriumchlorid, pH 2.5) eluiert. Das Eluat wird mit Tris-HCl pH 9.0
25 neutralisiert, aliquotiert und in flüssigen Stickstoff eingefroren.

In vitro Assay der Aminopeptidase N

30 Ala-7-Amido-4-Methylcoumarin (Bachem, Heidelberg, Deutschland) wird als fluorogenes Substrat für die Aminopeptidase N ausgewählt.

Die enzymatische Aktivität wird in einem Puffer aus 20mM MOPS pH 7.0, 100 mM Natriumchlorid, 5mM Calciumchlorid, 0.1% BSA, 25µM Substrat und 1-5. ng/ml Aminopeptidase N gemessen. Die Reaktion wird 1-3 h bei einer Temperatur von 37°C im 384 oder 1536-Mikrotiterplattenformat inkubiert. Fluoreszenz wird im Fluoreszenz Reader Spectra Fluor (Tecan, Crailsheim, Deutschland) gemessen.

Tabelle A zeigt ausgewählte Verbindungen mit IC₅₀-Werten.

Tabelle A:

Bsp. Nr.	IC ₅₀ [µM]
1	0.015
2	0.034
3	2.2
4	3.9
10	0.001
12	0.045
28	0.002

Migrationsassay

Humane koronare arterielle vaskuläre glatte Muskelzellen (hCAVSMC, 1,5x10⁵ Zellen/well) (TEBU, Offenbach, Deutschland) werden in einer 6-Well Platte ausgesät und über 48 h in M 231 Medium (Wachstumsmedium) (TEBU, Offenbach, Deutschland) bei 37°C/ 5% Kohlendioxid kultiviert. Die Platten werden zuvor mit Vitronectin (50 ng/cm²) (Gibco/Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland) beschichtet. Nach der Inkubationszeit wird eine Hälfte des konfluenten Zellmonolayers entfernt. Im zellfreien Bereich des Wells bleibt ca. 50% der Vitronectinbeschichtung erhalten.

Das Wachstumsmedium wird durch das Testmedium MCDB-131/0,2% BSA (molecular cellular developmental biology (MCDB); Basalmedium (BSA)) (Gibco/Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland) ersetzt und die Zellen werden mit 0,1 U Aminopeptidase N (pig oder human) (Sigma, Taufkirchen, Deutschland) stimuliert.

5

Die Testsubstanzen werden dann in den angegebenen Konzentrationen zugesetzt.

Nach 24- und 48-stündiger Inkubation wird die Migrationsstrecke der Zellen in die freie Wellfläche mikroskopisch bestimmt.

10

Jeder Messpunkt repräsentiert einen Mittelwert aus vier verschiedenen Regionen, die zum Zeitpunkt 0 h ausgewählt wurden.

PDGF (platelet derived growth factor), ein hoch potenter chemotaktischer Faktor für glatte Muskelzellen, dient als Positivkontrolle (10nM) (R&D systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland).

15

In vivo-Assay: Maus-Modell

20

Die Prüfsubstanz wird in einer Mischung von 5 % Transcutol®, 10 % Cremophor und 85 % physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Weibliche Mäuse (Stamm: OF1) (Iffa Credo, L'Arbresle Cedex, Frankreich) werden mit Prüfsubstanz-Lösung oral oder intravenös behandelt. Kontroll-Mäuse erhalten lediglich das Lösungsmittel. 30 bzw. 45 Minuten nach der intravenösen bzw. oralen Behandlung wird allen Tieren 2mg/kg i.p. Lipopolysaccharid (Stamm: Salmonella Minnesota, Hersteller: Sigma, Steinheim, Deutschland) injiziert. 90 Minuten nach der i.p.-Injektion wird eine Blutprobe entnommen. Die Tumornekrose-Faktor (TNF)-alpha-Konzentration im Serum wird mit Hilfe eines käuflichen ELISA-assays (Hersteller: R&D, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland) bestimmt.

25

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

10

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

15

Orale Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

20

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

25

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

30

Intravenös applizierbare Lösung:Zusammensetzung:

1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

5

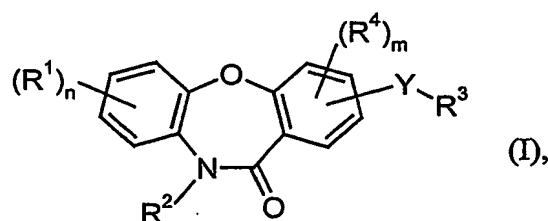
Herstellung:

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 μm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördekappen verschlossen.

10

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



5 worin

Y eine C₁-C₆-Alkylenkette bedeutet, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält, in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome Oxo substituiert sind und in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, wobei sich zwischen dem Heteroatom in Y und R³ mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss und wobei sich zwischen zwei Heteroatomen in Y mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

R¹ Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

wobei Alkoxycarbonyl und Alkylaminocarbonyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkoxy, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Heterocyclyl und Trimethylsilyl,

n eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 oder 3 die Reste R^1 gleich oder verschieden sein können,

5 R^2 Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl,

15 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

20 R^3 Hydroxy oder Amino bedeutet,

R^4 Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

25

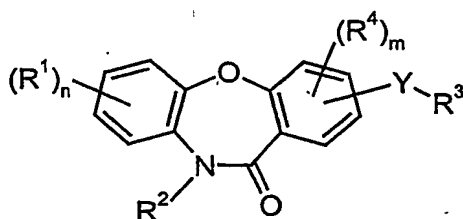
m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei m gleich 2 die Reste R^4 gleich oder verschieden sein können,

30

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindungen der Formel (I),



5

worin

Y eine C_1 - C_6 -Alkylenkette bedeutet, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält, in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome Oxo substituiert sind und in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, wobei sich zwischen dem Heteroatom in Y und R^3 mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss und wobei sich zwischen zwei Heteroatomen in Y mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

15

R^1 Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

20

n eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

25

wobei bei n gleich 2 oder 3 die Reste R^1 gleich oder verschieden sein können,

R^2 Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

R^3 Hydroxy oder Amino bedeutet,

R^4 Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

und

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei m gleich 2 die Reste R^4 gleich oder verschieden sein können.

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

Y $-O-CH_2C(=O)-$ oder $-O-(CH_2)_2C(=O)-$ bedeutet,

wobei Y über den Sauerstoff an den Dibenzoxazepin-Ring gebunden ist,

5 R^1 Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

wobei Alkoxycarbonyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Alkoxy, Aryl, Cycloalkyl und Trimethylsilyl,

10 n eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 die Reste R^1 gleich oder verschieden sein können,

15 R^2 Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aryl und Heteroaryl,

20 wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

25 R^3 Hydroxy bedeutet,

und

30 m eine Zahl 0 bedeutet.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

Y -O-CH₂C(=O)- bedeutet,

5

wobei Y über den Sauerstoff in der ortho-Position zur Amidfunktion des Dibenzoxazepin-Rings gebunden ist,

R¹ Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl bedeutet,

10

wobei Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl substituiert sein können mit 0 oder 1 Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Methoxy, Phenyl, Cyclopentyl und Trimethylsilyl,

15

n eine Zahl 1 bedeutet,

R² Alkyl bedeutet,

20

wobei Alkyl substituiert ist mit 1 Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, tert-Butyloxy, tert-Butyloxycarbonyl und 2,2-Dimethylprop-1-yloxy-carbonyl,

25

R³ Hydroxy bedeutet,

und

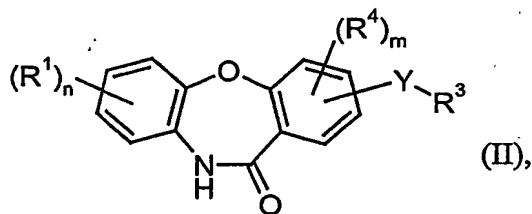
m eine Zahl 0 bedeutet.

30

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass Y -O-CH₂C(=O)- bedeutet, wobei Y über den Sauerstoff an den Dibenzoxazepin-Ring gebunden ist, und R³ Hydroxy bedeutet.

- 5 6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) wie in den Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass

[A] eine Verbindung der Formel



10

worin R¹, R³, R⁴, Y, m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, mit einer Verbindung der Formel



worin R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist, und

X¹ Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, bedeutet,

20

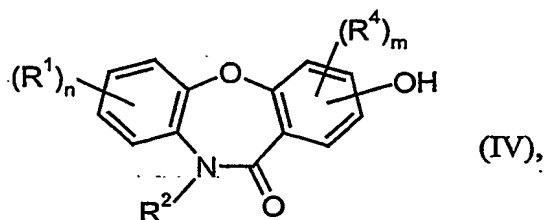
umgesetzt wird

oder

25

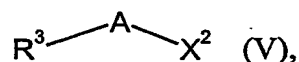
[B] eine Verbindung der Formel

- 140 -



worin R^1 , R^2 , R^4 , m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, mit einer Verbindung der Formel

5



worin R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

10

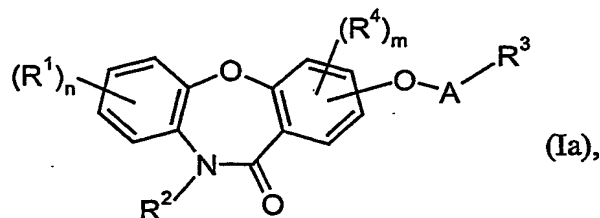
X^2 Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, bedeutet, und

15

A die um ein Schweratom verkürzte C_1 - C_6 -Alkylenkette von Y bedeutet, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält, in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome Oxo substituiert sind und in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, wobei sich zwischen dem Heteroatom in A und R^3 mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss und wobei sich zwischen zwei Heteroatomen in A mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

20

zu einer Verbindung der Formel



worin R^1 bis R^4 , A, m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt wird.

5

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

10

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder sonstigen Exzipienten.

15

9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels.

20

10. Arzneimittel nach Anspruch 8 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen oder chronischem Schmerz.

11. Verfahren zur Bekämpfung von Atherosklerose in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No

PCT/03/09666

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D267/20 A61K31/536 A61P9/00 C07D413/06 C07F7/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KLUNDER, J. M. ET AL: "Novel non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. 2. Tricyclic pyridobenzoxazepinones and dibenzoxazepinones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 35, no. 10, 1992, pages 1887-1897, XP002263282 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 Tabelle II, Verbindung 18 ----- -/--	1,7



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 2003

Date of mailing of the international search report

16/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/03/09666

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN: "Dibenzoxazepinone derivatives" retrieved from STN Database accession no. 100:191915 XP002263283 Zusammenfassung und RN = 90019-96-8 & JP 58 225073 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 27 December 1983 (1983-12-27) -----	1,7
A	EP 0 054 951 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 30 June 1982 (1982-06-30) claims 1,14 -----	1,10
A	WO 00 48603 A (MERCK) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application claims 1,23 -----	1,10

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 11 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP03/09666

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 58225073	A	27-12-1983	JP 3059067 B	09-09-1991
EP 0054951	A	30-06-1982	JP 57106673 A	02-07-1982
			AT 10741 T	15-12-1984
			CA 1169059 A1	12-06-1984
			DE 3167757 D1	24-01-1985
			DE 54951 T1	28-04-1983
			EP 0054951 A1	30-06-1982
			US 4379150 A	05-04-1983
WO 0048603	A	24-08-2000	AU 750584 B2	25-07-2002
			AU 3364300 A	04-09-2000
			CA 2362334 A1	24-08-2000
			EP 1169042 A1	09-01-2002
			JP 2002537260 T	05-11-2002
			WO 0048603 A1	24-08-2000

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/03/09666

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D267/20 A61K31/536 A61P9/00 C07D413/06 C07F7/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KLUNDER, J. M. ET AL: "Novel non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. 2. Tricyclic pyridobenzoxazepinones and dibenzoxazepinones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 35, Nr. 10, 1992, Seiten 1887-1897, XP002263282 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 Tabelle II, Verbindung 18 --- -/--	1,7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. November 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/12/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN: "Dibenzoxazepinone derivatives" retrieved from STN Database accession no. 100:191915 XP002263283 Zusammenfassung und RN = 90019-96-8 & JP 58 225073 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 27. Dezember 1983 (1983-12-27) ---	1,7
A	EP 0 054 951 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 30. Juni 1982 (1982-06-30) Ansprüche 1,14 ---	1,10
A	WO 00 48603 A (MERCK) 24. August 2000 (2000-08-24) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,23 -----	1,10

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Anspruch 11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die der selben Patentfamilie gehören

Internationale Patentnummer

PCT/JP93/09666

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 58225073	A	27-12-1983	JP 3059067 B	09-09-1991
EP 0054951	A	30-06-1982	JP 57106673 A	02-07-1982
			AT 10741 T	15-12-1984
			CA 1169059 A1	12-06-1984
			DE 3167757 D1	24-01-1985
			DE 54951 T1	28-04-1983
			EP 0054951 A1	30-06-1982
			US 4379150 A	05-04-1983
WO 0048603	A	24-08-2000	AU 750584 B2	25-07-2002
			AU 3364300 A	04-09-2000
			CA 2362334 A1	24-08-2000
			EP 1169042 A1	09-01-2002
			JP 2002537260 T	05-11-2002
			WO 0048603 A1	24-08-2000